

**Methodik zur in vivo Untersuchung des olfaktorischen  
Systems des Menschen mittels der funktionellen  
Magnetresonanztomographie**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Manuel Josiger**  
geboren am 23.5.1980 in Erfurt

25. März 2005

Erster Gutachter : .....

Zweiter Gutachter : .....

Dritter Gutachter : .....

Tag der öffentlichen Verteidigung : .....

# **I. Inhaltsverzeichnis**

<b>I. Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>II. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>III. Zusammenfassung .....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 olfaktorisches System und Geruchspereption .....	3
1.1.1 Olfaktorische Rezeptorzellen .....	4
1.1.2 Vomeronasales Organ (VNO).....	4
1.1.3 Bulbus olfactorius (BO) .....	5
1.1.4 Tractus olfactorius und primärer olfaktorischer Kortex.....	7
1.1.5 Sekundärer olfaktorischer Kortex .....	8
1.2 Degeneration im olfaktorischen System .....	8
1.2.1 Neurodegeneration im olfaktorischen System Schizophrener .....	11
1.3 Olfaktion und funktionelle Bildgebung.....	13
1.3.1 MRT und fMRT, Grundlagen und Wirkungsweise .....	13
1.3.2 fMRT und Olfaktion.....	15
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	17
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
2.1 Olfaktometrie .....	18
2.1.1 Olfaktometer.....	18
2.1.2 Riechstoff .....	22
2.2 fMRT - Untersuchung .....	23
2.2.1 Probanden.....	23
2.2.2 Versuchsaufbau .....	23
2.2.3 Paradigma.....	26
2.2.4 Datenauswertung.....	27

<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1 Vorversuche .....	30
3.2 Auswertung der Reaktionsdaten.....	30
3.3 Auswertung der fMRT – Daten und Hirnaktivierung .....	32
3.3.1 Gruppenauswertung .....	35
3.3.2 Auswertung der Einzelanalysen .....	39
 <b>4. Diskussion.....</b>	 <b>47</b>
4.1 Olfaktometrie .....	47
4.1.1 Duftstoff .....	47
4.1.2 Olfaktometer.....	48
4.2 funktionelle Bildgebung.....	54
4.2.1 Versuchsdesign und Paradigma .....	54
4.2.2 MRT – Sequenz und Bildgebungsparameter .....	55
4.3 fMRT – Daten und aktivierte Areale.....	58
4.3.1 Areale sporadischer Erregung .....	70
4.4 Schlussfolgerung und klinischer Ausblick.....	74
 <b>Anhang.....</b>	 <b>VII</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>XXVIII</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>XXIX</b>
<b>Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>XXX</b>

## **II. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
Art.	Arteria
BA	Brodmann Areal
BO	Bulbus olfactorius
BOLD	blood oxygenation level dependent
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium (Ionen)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CS	cerebelläre Schäden
d. h.	das heißt
engl.	Englisch
EPI	Echo – Planar – Imaging
et al.	und andere
etc.	et cetera
FA	Flip Angle (Flipwinkel)
FDR	False Discovery Rate
fMRT	funktionelle Magnet – Resonanz – Tomographie
FoV	Field of View
FSU	Friedrich – Schiller – Universität
GC	Gyrus cinguli
HNO	Hals – Nasen – Ohren
HighRes	High – Resolution – Scan
ICAD	Inhibitor der Caspase-aktivierten DNase
IP3	Inositoltriphosphat
M.	Morbus
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
NMR	kernmagnetische Resonanz
Nn.	Nervi; Nerven

OD	olfaktorische Defizite
OFC	orbitofrontaler Kortex
PE	parameter estimates
PEA	Phenylethanol
PET	Positronen – Emmisions – Tomographie
POC	primärer olfaktorischer Kortex
Propeller	Periodically Overlapping Parallel Lines Enhanced Reconstruction
rCBF	regional cerebral blood flow
ROI	region of interest
SD	Standardabweichung
s	Sekunde
SENSE	Sensitivity Encoding
SFNR	signal – to – fluctuation – noise ratio
SNR	signal – to – noise ratio
STG	Gyrus temporalis superior
T	Temperatur
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Time of Echo (Echozeit)
TR	Time of Repetition (Repetitionszeit)
tTG	Gewebstransglutaminase
u. a.	unter anderem
VNO	Vomeronasales Organ
VNN	Vomeronasaler Nerv
z.B.	zum Beispiel

### **III. Zusammenfassung**

Der Geruchssinn ist einzigartig unter unseren Sinnen, da er sehr enge funktionelle Verknüpfungen zum limbischen System besitzt und die Signale der peripheren sensorischen Rezeptoren den Kortex erreichen, ohne vorher den Thalamus passiert zu haben.

Trotz des entscheidenden Einflusses des Geruchssinnes auf das Verhalten und die Emotionen der Menschen ist seine funktionelle Neuroanatomie im Vergleich zu den anderen Sinnessystemen nur unvollkommen aufgeklärt. Ebenfalls unbekannt ist die Rolle des Geruchssinnes in der Ätiologie verschiedenster neurologischer und neuropsychiatrischer Krankheitsbilder.

Beim M. Alzheimer, dem M. Parkinson oder der Schizophrenie werden häufig olfaktorische Dysfunktionen oder Geruchshalluzinationen beschrieben. Histologisch lassen sich vielfältige Veränderungen von Strukturen des olfaktorischen Systems nachweisen, so dass sich die Frage stellt, ob dies auch auf funktioneller Ebene möglich ist. Aus diesem Grund soll es die Aufgabe dieser Arbeit sein, eine neurophysiologische Untersuchung des olfaktorischen System in vivo möglich zu machen. Verwendung findet hierbei die bildgebende Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT).

Im Zuge dieser Studie wurden zahlreiche Versuche durchgeführt, um eine geeignete Methodik und Technik zur artefaktfreien Applikation von Geruchsstimuli im Umfeld des MRT – Gerätes und einen funktionierenden Versuchsaufbau zu entwerfen, sowie eine zuverlässige MRT - Sequenz zu finden.

Im Zeitraum des Septembers und Oktobers 2004 wurden dann 8 Probanden einer fMRT – Messung unter Gabe von Geruchsreizen unterzogen. Dies geschah mit Hilfe eines Flussolfaktometers, welches eine Eigenkonstruktion der HNO – Jena war und den Bedingungen im MRT angepasst wurde. Als Duftstoff wurde Phenylethanol verwendet.

In dem 1,5 Tesla Tomographen vom Typ „Magnetom Vision“ wurde die Versuchsperson über einen Zeitraum von 11 Minuten und 26 Sekunden 300 mal gescannt und ihr 16 mal der Duftstoff für eine Periode von 8 s dargeboten. Die Ruheperioden zwischen den Stimuli betrugen durchschnittlich 33 s. Während der Messung sollten die Probanden das Wahrnehmen des Geruches mit Hilfe einer Tastatur angeben.

Die auf diese Weise gewonnenen fMRT – Daten wurden anschließend mit Hilfe des Computerprogramms SPM2 verarbeitet und „event related“ ausgewertet.

Die Auswertung der Reaktionsdaten, welche von den Versuchspersonen während der Messung gesammelt wurden ergab, dass von der Gesamtheit der Probanden 91,41 % der

Geruchsstimuli erkannt, bzw. mit dem Betätigen der Tastatur quittiert wurden. Vom Beginn der Reizapplikation bis zum Drücken der Taste vergingen im Durchschnitt 2.7 Sekunden.

Die fMRT – Daten der Versuchspersonen wurden zusammengekommen und gemeinsam als Gruppe analysiert. Hierbei ließ sich eine Mehraktivierung in einigen Bereichen des Gehirns nachweisen. Die höchste Signalintensität konnte im orbitofrontalen Kortex, dem Gyrus cinguli, dem Operculum frontale, der Insula, dem Cerebellum, aber auch dem Parietal – und Temporallappen und den Gyri prä – und postcentralis nachgewiesen werden. Im Rahmen der Einzelanalysen ließen sich außerdem sporadische Aktivierungen weiterer Areale, wie z. B. Amygdala, Hippocampus und Occipitallappen feststellen.

Damit unterscheiden sich die Ergebnisse und Aktivierungsmuster unserer Versuche nicht oder nur sehr wenig von denen der Literatur. Zwar gibt es Unterschiede zu einzelnen Studien, doch stellt sich die Gesamtheit der Veröffentlichungen im Bereich der fMRT gebundenen Olfaktometrie etwas uneinheitlich und inkonsistent dar. Eine Tatsache, welche schon häufig als Folge der Verwendung verschiedener Applikationsverfahren, Paradigmen und Duftstoffe diskutiert wurde. Außerdem gilt es zu berücksichtigen, dass unser Geruchssinn, wie kein zweiter an das limbische System und damit an unser Fühlen und Erinnern gebunden ist. Dies verursacht bei jedem einzelnen ganz eigene, sehr subjektive Empfindungen und Assoziationen hinsichtlich verschiedener Düfte, welche verschiedene Areale unseres Gehirns mehr oder weniger stark aktivieren und sich somit nur schwer vereinheitlichen lassen.

Betrachtet man die großen Gemeinsamkeiten zwischen den Einzelanalysen und auch die deutlichen, stabilen Aktivierungen der Gruppenanalyse kann man behaupten, dass sich das in dieser Studie angewendete Versuchdesign, bestehend aus Olfaktometer, Duftstoff, Paradigma und MRT – Sequenz, als funktionstüchtig erwiesen hat, um die neuronalen Aktivierungsmuster während der Geruchspertzeption darzustellen. Somit ist die nötige Vorarbeit geleistet um weitere Studien und Untersuchungen folgen lassen zu können.



# **1. Einleitung**

Vom evolutionsbiologischen Standpunkt betrachtet ist der Geruchssinn unser ältester Sinn. Seine Aufgabe war und ist es teilweise auch noch Nahrung, Geschlechtspartner und auch Raubtiere zu erkennen und er vermittelt sowohl sensorischen Genuss (der Duft von Blumen oder Parfum), als auch Warnung vor Gefahren (verdorbenes Essen und gefährliche Chemikalien). Der Geruchssinn beeinflusst viele Bereiche unseres Lebens, unsere Erinnerungen, Emotionen, aber auch wen wir attraktiv finden. Dennoch ist der Geruchssinn erst in den letzten Jahren ausführlicher erforscht worden. Eine Befragung zeigte, dass der olfaktorische Sinn als am wenigsten wertvoll erachtet wird, der Sinn auf den man am ehesten verzichten würde (Synnott, 1994). Bis in die 80er Jahre hinein wurden den chemischen Prozessen der Olfaktion auch von der Forschungsgemeinde nur verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit gewidmet.

Trotz all dem durchdringt der Geruchssinn unser gesamtes soziales Umfeld. Er beeinflusst unsere Sprache, Gefühle, Reaktionen und unsere Physiologie. So definieren wir uns als Menschen über den Geruch und folgen letztendlich doch stets unwissend unserer Nase. Wie lässt sich sonst erklären, dass die Parfümindustrie jährlich Milliardenbeträge mit unserem Geruchssinn umsetzt und das obwohl, der Mensch eigentlich ein Mikrosmat ist ?

Das Reichhirn (Rhinencephalon) bildet große Teile unseres Endhirns und der Geruchssinn zeichnet sich durch eine einzigartige neuronale Verschaltung und Verarbeitung der olfaktorischen Informationen aus. Diese Einmaligkeit liegt darin begründet, dass er der einzige Sinn ist, welcher zuerst emotional und erst anschließend kognitiv bewertet bzw. verarbeitet wird. Dies bedeutet, dass die Informationen, welche als Nervenimpulse von der Nase zum Gehirn gelangen, auf diesem Weg als erstes das limbische System passieren, welches bekanntlich für die affektive Tönung unseres Gesamtverhaltens und für emotionale Reaktionen (Wut, Furcht, Zuneigung), sowie für Gedächtnisprozesse verantwortlich ist. Erst danach, also genau gegensätzlich zu allen anderen Sinnen, gelangen die Informationen zum Thalamus, dem „Tor zum Bewusstsein“ (Smythies, 1997).

Die sehr enge Verbindung zwischen Geruch, Gefühl und Gedächtnis ist der Grund dafür, dass Redewendungen wie: „Ich kann dich nicht riechen.“ oder „Die Sache stinkt mir.“ einen biologischen, phylogenetischen Hintergrund besitzen. Auch in der Literatur wird erwähnt, dass der Riechsinn eine wichtige Rolle für zwischenmenschliche Beziehungen spielt (Grammer et al., 2005; Jung 1994) und für viele Menschen bei der Partnerwahl entscheidende Bedeutung hat.

Nun drängt sich die Frage auf, ob Menschen mit Störungen der Gefühlswelt, der Psyche und kognitiver Prozesse, wie sie z.B. bei der Schizophrenie oder auch bei Morbus Alzheimer auftreten, auch Veränderungen im olfaktorischen System aufweisen.

In der Literatur sind schon oft olfaktorische Defizite bei schizophrenen Patienten beschrieben worden (Kopala et al., 1989; Serby et al., 1990; Moberg et al., 1997; 1999; Arnold et al., 1998, Schmutzer et al., 1998), ebenso lassen sich beim Schizophrenen Geruchshalluzinationen finden (Stedman und Clair, 1998; Kopala et al., 1994). Auch beim M. Alzheimer werden olfaktorische Dysfunktionen als eines der ersten Krankheitszeichen beschrieben (Doty, 1991; Meshulam et al., 1998; Suzuki et al., 2001).

So scheinen derartige Erkrankungen und eine verminderte Geruchspersonance Hand in Hand zu gehen. Bedingt eventuell das eine das andere und ist es möglich, dass krankhafte Veränderungen unseres ältesten und animalischsten Sinnes einen weiteren prädisponierenden Faktor für psychiatrische Krankheitsbilder wie Schizophrenie und M. Alzheimer darstellen kann ?

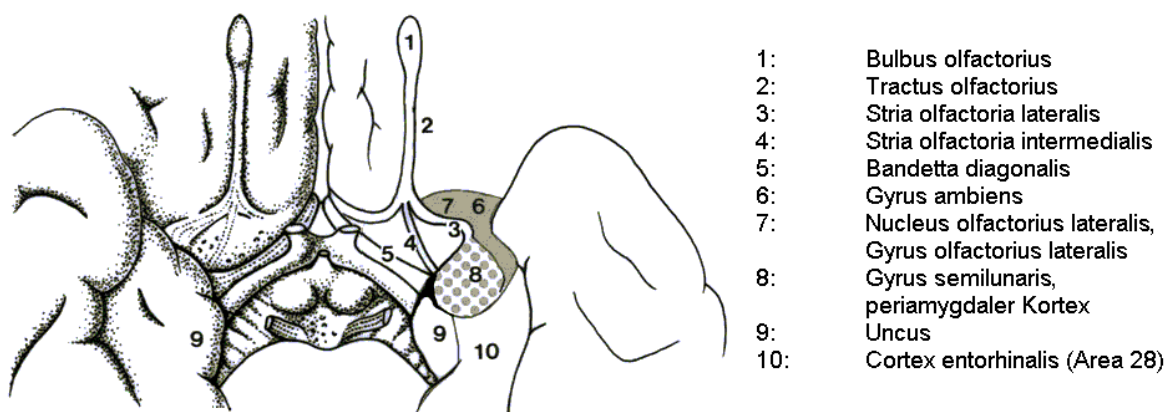
Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ergaben, dass in den Bulbi olfactorii verstorbener schizophrener Patienten ein deutlicher Anstieg apoptotischer Prozesse zu finden ist. Eine Tatsache, die zahlreiche Fragen aufwirft und Raum für Spekulationen schafft. Aus diesem Grund soll mit Hilfe dieser Arbeit, die Möglichkeit für in vivo Untersuchungen des menschlichen Geruchssinnes geschaffen werden.

In dieser Arbeit soll ein Verfahren vorgestellt werden, welches eine neurofunktionelle Bildgebung des olfaktorischen Systems ermöglicht. Mittels magnetresonanztomographischer Techniken sollen die neurophysiologischen Prozesse der Geruchspersonzeption und Verarbeitung untersucht werden, um ein besseres Verständnis für unseren ältesten Sinn zu erlangen und die Grundlagen für weiterführende Studien z.B. an psychiatrisch erkrankten Patienten oder Menschen mit anderen olfaktorischen Dysfunktionen zu schaffen.

## 1.1 olfaktorisches System und Geruchspерzeption

Das olfaktorische System besteht aus 3 Hauptteilen:

1. Den olfaktorischen Rezeptorzellen und den Filae olfactoriae, sowie dem Bulbus olfactorius. Von den in der Riechschleimhaut (Regio olfactoria) lokalisierten Rezeptorzellen, ziehen die Nerven (Filae olfactoriae) durch die Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius. Die Regio olfactoria ist ein kleiner, auf die Areale des Nasenseptums und der oberen Nasenmuschel begrenzter Bereich. Hinzu kommt noch das Vomeronasale Organ, welches unabhängig vom Riechepithel arbeitet.
2. Dem Tractus olfactorius und dem primären olfaktorischen Kortex. Über den Tractus olfactorius ist der Bulbus olfactorius mit dem primären olfaktorischen Kortex verbunden. Dieser wiederum setzt sich aus dem Nucleus olfactorius anterior, dem entorhinalen Kortex, der Amygdala mit der Regio periamygdalaris, dem piriformen Kortex und dem Tuberculum olfactorium zusammen.
3. Den sekundären olfaktorischen Arealen, dies sind Gebiete, welche Projektionen vom primären olfaktorischen Kortex erhalten. Hier sind der Hippocampus, der orbitofrontale Kortex, das Septum und der Gyrus cinguli zu nennen.



**Abb. 1:** Schemazeichnung der rhinenzephalen Strukturen, von unten gesehen

### 1.1.1 Olfaktorische Rezeptorzellen

Die Riechsinneszellen sind die einzigen sensorischen Neurone des menschlichen Körpers, die direkt der äußeren Umwelt ausgesetzt sind (Weismann et al., 2001). Sie befinden sich in der Riechschleimhaut der Regio olfactoria der Nase im Bereich der oberen Nasenmuschel sowie an der jeweils gegenüberliegenden Seite des Nasenseptums (Doty et al., 1987). Beim Menschen nimmt die Riechschleimhaut eine Fläche von ca. 2 x 5 cm<sup>2</sup> ein (Moulton, 1978), hier befinden sich schätzungsweise 10-25 Millionen Riechsinneszellen (Deetjen und Speckmann, 1992). Das hohe, mehrreihige Riechepithel besteht aus Riechzellen, Stützzellen und Basalzellen und ist von der glasklaren Membrana olfactoria bedeckt.

Die Riechzellen sind primäre Sinneszellen, welche demzufolge selbst das erste Neuron der Riechbahn darstellen. Sie besitzen einen schlanken Zellfortsatz der zur Epitheloberfläche reicht, dort geht er in den Riechkolben über. Dieser bildet wiederum 10 Sinnesgeißeln aus, die eine Stereozilienstruktur aufweisen und direkt in den von den Baumannschen Drüsen gebildeten Riechschleim hineinragen. An dem gegenüberliegenden, basalen Pol durchbricht ein Fortsatz (Neurit) die Basallamina. In ihrer Gesamtheit bilden diese Neuriten die marklosen Nn. Olfactorii, welche anschließend durch die Lamina cribrosa weiter zum Bulbus olfactorius ziehen (Axel, 1995).

Bindet nun ein Geruchsmolekül an ein spezifisches, von der Riechsinneszelle exprimiertes Rezeptorprotein, wird die Sinneszelle über eine Second-messenger-Kaskade depolarisiert. Dies kann entweder durch cAMP (Breer, 1994) oder durch IP<sub>3</sub> geschehen, ist aber auch auf direktem Wege durch Ionenkanäle möglich (Snyder et al., 1989). Bisher ist es gelungen einige tausend dieser Riechrezeptoren zu identifizieren.

### 1.1.2 Vomeronasales Organ (VNO)

Neben den Riechsinneszellen existiert im Bereich der Nasenhöhlen noch eine weitere anatomische Struktur, das Jacobsonsche oder vomeronasale Organ (VNO). Es ist ein zweites, vom Riechepithel unabhängiges chemosensorisches Organ, das aus winzigen Einbuchtungen (Durchmesser zwischen 0,2 und 2 Millimeter) auf beiden Seiten der Nasenscheidewand besteht. Die Sinneszellen ähneln denen des olfaktorischen Systems und haben sich nichtflüchtigen, großen Molekülen, die keine große Detektionssensitivität erfordern, angepasst. Allerdings findet man hier Mikrovilli anstelle der Zilien.

Die Axone des VNO formen den vomeronasalen Nerv (VNN), welcher zum akzessorischen Bulbus olfactorius zieht und von dort Verbindung zu Bereichen der Amygdala (Price, 1987) und Arealen des Hypothalamus erhält.

Bei den meisten Säugetieren dient es zur Wahrnehmung von Pheromonen (Monti-Bloch et al. 1998), Signalstoffen, die zwischen Individuen derselben Art ausgetauscht werden und wichtige Funktionen beim Sozial- und Reproduktionsverhalten erfüllen. Das VNO ist an der Regulation von sozialem, sexuellem und Fortpflanzungsverhalten beteiligt, wobei die Stimuli nicht bewusst wahrgenommen werden und autonome neuroendokrine Reaktionen zur Folge haben.

Die Rolle des Jacobson'schen Organs beim Menschen ist noch nicht geklärt.

### 1.1.3 Bulbus olfactorius (BO)

Die beiden Bulbi olfactorii befinden sich am rostralen Teil der Riechbahn und liegen paramedian in von der Lamina cribrosa gebildeten Einbuchtungen und haben bei jungen Erwachsenen ein Volumen von 45 bis 55 mm<sup>3</sup> (Bhatnagar et al., 1987). Der BO ist im eigentlichen Sinne kein Hirnnerv, sondern vielmehr Ursprung einer zentralen Bahn, welche dem stammesgeschichtlich alten Allokortex zugeordnet wird.

Am BO ist deutlich ein sechs Schichtenaufbau erkennbar. Das Stratum fibrosum externum ist als erste und oberflächlichste Schicht des BO zu nennen. In ihr verlaufen die marklosen Nervenfasern der Riechsinneszellen, welche die Geruchsinformationen tragen und somit die Hauptafferenzen des BO darstellen. Efferenzen erhält der BO aus verschiedenen allokortikalen Kerngebieten, wie z.B. dem Corpus amygdaloideum, der Septumregion, dem Tuberculum olfactorium und der Regio praepiriformis.

Die in der Tiefe des BO befindlichen pyramidenzellähnlichen Mitralzellen und Büschelzellen bilden mit ihren zur Oberfläche verlaufenden Dendriten und den peripheren Neuronen die Glomerula olfactoria aus. Diese sind durch die Aufsplittung und synaptische Verschaltung der oben genannten Zellen entstandene sphärische Strukturen (Benninghoff, 1993). Die Glomeruli olfactorii bilden die 2. Schicht des BO, das Stratum glomerulosum, sie sind ein Charakteristikum des BO. Sie sind bei Mikrosmatikern wie dem Menschen nur rudimentär ausgeprägt. Bei der Maus hingegen finden sich ca. 1800 dieser glomerulären Module (Mori et al., 1999). Ein solches Modul repräsentiert, so vermutet man, einen speziellen Typ von Geruchsrezeptor und ist damit auf die molekularen Eigenschaften eines einzelnen Duftstoffes, bzw. einer sehr eng begrenzten Zahl von Duftstoffen, eingestellt.

Auf das synaptische Geflecht der Glomeruli wirken zusätzlich auch die Axone der aus dem Stratum plexiforme externum kommenden Interneurone und die Periglomerularzellen mit ihren inhibitorischen Impulsen modulierend ein. Die bereits erwähnten Mitralzellen des Stratum mitrale werden ebenfalls von den Periglomerularzellen gehemmt.

Als weiterer Zelltyp sind die Büschelzellen zu nennen, sie sind im Stratum ganglionare externum lokalisiert und erhalten ihre Afferenzen von den Glomeruli.

Im Stratum plexiforme internum befinden sich die Vertikalzellen nach Cajal, sowie die Horizontalzellen, beide stehen über Mitralzellaxonkollateralen in Verbindung und projizieren, gleich den Mitralzellen, efferent in den Tractus olfactorius und von dort in die Regio retrobulbaris. Axonkollateralen der Periglomerularzellen vernetzen die Dendriten der Büschelzellen mit denen der Mitralzellen und denen der Vertikalzellen nach Cajal, aber auch mit den Axonen der inneren Körnerzellen. Diese Körnerzellen liegen, wie auch die Golgizellen und die Blane-Zellen, in der 6. und zentralsten Schicht des BO. Während die beiden erstgenannten Zelltypen Afferenzen von den Mitralzellen und Körnerzellaxonkollateralen des Stratum plexiforme externum erhalten, hemmen die Blane-Zellen die inneren Körnerzellen und bilden Efferenzen zum Tractus olfactorius, wobei ihnen selbst retrograd Informationen von retrobulbären und allokortikalen Zentren zufließen.

Die Axone der diversen hier aufgeführten Zelltypen bilden den Tractus olfactorius, welcher die nun vorverarbeiteten Geruchsinformationen weiter in Richtung des olfaktorischen Kortex leitet.

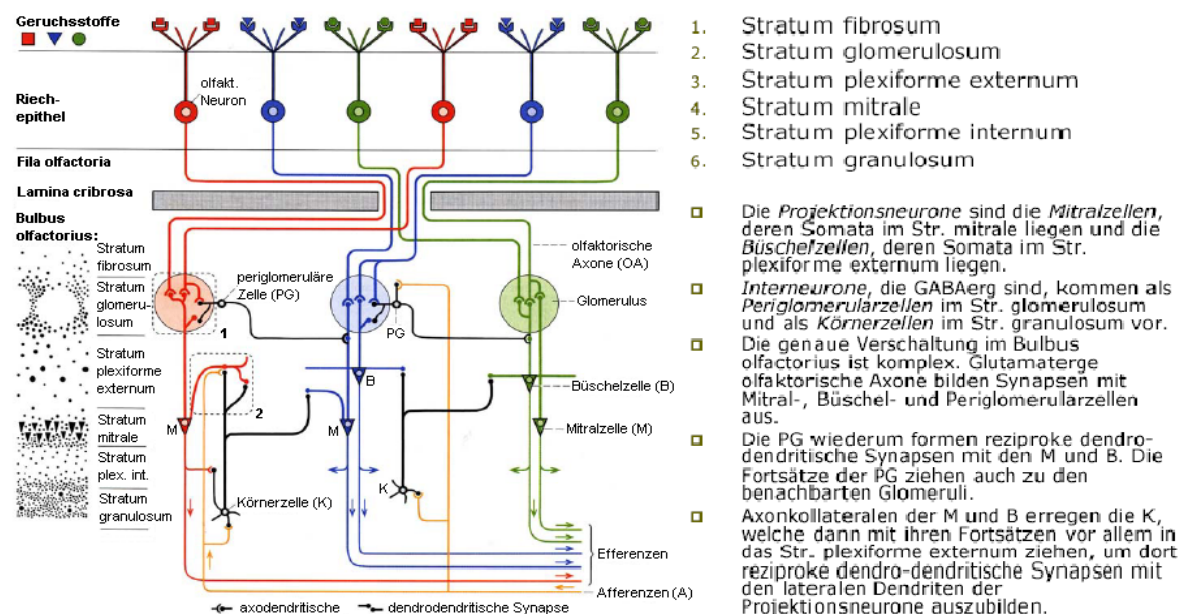


Abb. 2: Schema des Bulbus olfactorius nach Benninghoff und Drenckhahn (2004)

#### 1.1.4 Tractus olfactorius und primärer olfaktorischer Kortex

Die postsynaptischen Axone der Mitralzellen verlassen den BO über den Tractus olfactorius lateralis, welcher in Primaten durch den Pedunculus olfactorius verläuft und von dort den posterioren Anteil der orbitanahen Oberfläche des Vorderhirns erreicht. Bei einigen Nichtsäugern ist zudem noch ein medialer Tractus olfactorius gefunden worden, dieser existiert jedoch nicht bei Säugetieren und Primaten (Price, 1990). Der laterale Tractus olfactorius zieht entlang des Sulcus olfactorius bis zum rostralen Anteil der Substantia perforata anterior, wo er sich in drei Striae aufteilt, die das Trigonum olfactorium bilden bzw. begrenzen. Die mediale Stria olfactoria beschreibt einen Bogen nach oben in die Region des Septums, während die Stria olfactoria lateralis nach lateral um die Fissura sylvii herum zur Oberfläche des Temporallappens zieht. Als letztes ist die Stria olfactoria intermedialis zu nennen, welche sich bis direkt zur Substantia perforata anterior weiterbewegt und am Tuberculum olfactorium endet.

Von vorn wird die Substantia perforata anterior von den Striae olfactorii medialis et lateralis und von hinten von dem Bandetta diagonalis (diagonales Brocaband) begrenzt. Das Brocaband besteht aus Fasern, die von der Amygdala zum Septum verlaufen.

Zum primären olfaktorischen Kortex (POC) werden alle die Bereiche gezählt, welche Projektionen vom Tractus olfactorius lateralis erhalten. Daher besteht der POC aus: Tuberculum olfactorium, dem Nucleus corticalis anterior der Amygdala und dem periamygdalen Kortex, dem Nucleus olfactorius anterior, einem kleinen anteriomedialen Teil des entorhinalen Kortex und dem piriformen Kortex. Hierbei hat der piriforme Kortex eine Sonderstellung, eine große Anzahl der Neurone der Mitral- und Büschelzellen des BO enden hier. Somit ist der piriforme Kortex der größte und bedeutendste Teil des POC (Nolte, 1999). Er ist hochgradig mit den anderen Regionen des POC, sowie mit übergeordneten Kortexarealen vernetzt (Carmichael et al., 1994; Shipley et al., 1996).

Die Bereiche des POC gehören größten Teils zum Palaeokortex. Damit bezeichnet man den phylogenetisch alten Teil des Großhirns, ohne den zytoarchitektonischen 6 Schichtenaufbau des Neokortex. Aus diesem Grund erscheint der Palaeokortex auch dünner und weniger komplex.

Die topographische Karte des BO scheint sich nicht auf den POC übertragen zu lassen, denn bis jetzt ist es nicht gelungen eine Topik im POC nachzuweisen. Kleine Areale des BO projizieren scheinbar zum gesamten POC und kleine Gebiete des POC scheinen Projektionen vom gesamten BO zu erhalten (Haberly et al., 1977).

### 1.1.5 Sekundärer olfaktorischer Kortex

Vom primären olfaktorischen Kortex werden Informationen zu anderen Bereichen des Gehirns, wie Hippocampus, Hypothalamus, Thalamus, orbitofrontaler Kortex, das ventrale Striatum und Pallidum, Gyrus cinguli und agranulärer insulärer Kortex weitergeleitet (Eslinger et al., 1982; Doty et al., 1987; Price, 1990; Weismann et al., 2001). Diese Areale werden als sekundärer olfaktorischer Kortex bezeichnet. Die meisten der Informationen über diese Verbindungen stammen von Experimenten mit Fleischfressern und Nagetieren, so dass über die menschlichen Verarbeitungsprozesse wenig bekannt ist. Auf die genauen Zusammenhänge der komplexen Verschaltungen und Projektionen soll an dieser Stelle jedoch nicht eingegangen werden. Lediglich die sehr engen Verbindungen zum limbischen System sollen erwähnt werden.

Beim limbischen System handelt es sich, anatomisch betrachtet, um den Gyrus cinguli und den Gyrus parahippocampalis, weiterhin sind aber auch die Regio adolfactoria, das Indusium griseum und die Nuclei amygdalae anzuführen. Diese eben genannten Regionen sind ursprünglich bei Makrosomaten Teil des Riechsystems gewesen. Damit entspricht das limbische System des Menschen in etwa dem Rhinencephalon der Phylogenese (Benninghoff, 1993). Der dichte Zusammenhang von Riechsinn und Gefühlswelt, bzw. dem affektiven, emotionalen Steuerungsorgan limbisches System hat also stammesgeschichtliche Wurzeln.

### 1.2 Degeneration im olfaktorischen System

Die Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS) gehören zum nichtproliferierenden Gewebe, ebenso wie z.B. die Herzmuskelzellen. Nichtproliferierend bedeutet in diesem Fall, dass sich die Zellen in der Go-Phase befinden und nicht mehr teilen. Aus diesem Grund kann kein Ersatz geschaffen werden, wenn einmal Zellen zugrunde gegangen sind. Einem damit vergesellschafteten Funktionsverlust wird entgegengewirkt, indem verhindert wird, dass die einzelnen Zellen apoptotisch werden und absterben, wie es beispielsweise in stark proliferierenden Wechselgeweben ständig passiert. Gewährleistet wird dies durch die sogenannten trophischen Faktoren.

Die Neurone der Riechschleimhaut nehmen hier eine Sonderstellung ein, da sie bis zu einem bestimmten Grade regenerationsfähig sind und im olfaktorischen System Neurogenese und die Bildung von Synapsen nicht nur während der Entwicklung, sondern auch im Laufe des gesamten Lebens stattfindet (Smith, 1951; Graziadei und Okano, 1979; Wright und



Harding, 1982) So ist zu erwarten, dass Wachstumsfaktoren hier einen besonders signifikanten Beitrag zu leisten haben.

Trophischen Faktoren sind endogene, lösliche Proteine, welche das Überleben, Wachstum, die morphologische Plastizität oder die Synthese von Proteinen für differenzierte Funktionen von Neuronen regulieren. Die Wachstumsfaktoren binden sich an auf der Zelloberfläche exponierte Wachstumsfaktor-Rezeptoren und lösen dort eine an den Zellkern gerichtete Signalübertragungskaskade aus, die das Ablesen von spezifischen Genen im Zellkern aktiviert. Je nachdem, welche Gene durch das vom Rezeptor übermittelte Signal aktiviert werden, kann es z.B. zum Wachstum oder aber auch zum Tod der Zellen kommen. Wachstumsfaktoren können von sogenannten Zielzellen im Gehirn oder von Nervenzellen für sich selber produziert werden. Dies erlaubt es diesen Zellen auch, auf eng nebeneinander liegende andere Nervenzellen zu wirken und lokal kleine Netzwerke zu bilden.

Als Beispiele für Nervenwachstumsfaktoren lassen sich: NGF (*nerve growth factor*), NT – 3 und NT – 4 (*Neurotrophin 3 und 4*), BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) und CNTF (*Ciliary neurotrophic factor*) anführen (Buckland et al., 1999).

Die Nervenwachstumsfaktoren spielen also während der embryonalen Entwicklung des Nervensystems eine maßgebliche Rolle, können aber auch die an die Erfordernisse des Nervensystems angepassten Funktionsleistungen (Plastizität) im erwachsenen Gehirn mitsteuern (Yuen et al., 1996).

Ein Mangel an Wachstumsfaktoren hingegen kann Zelltod oder die Atrophie von überlebenden Neuronen verursachen (Snider und Lichtman, 1996).

Studien am olfaktorischen System von Ratten und Kaninchen haben ergeben, dass das Entfernen des Riechepithels die Degeneration von Neuronen des BO zur Folge hat (Pinching und Powell, 1971). Zusätzliche Untersuchungen von Nagetieren ergaben, dass ein fehlender Input über die Nerven zu einer verringerten Größe des BO führt (Brunjes und Frazier, 1986). Auch ein Reduzieren der Aktivität der Nn. olfactorii durch den Verschluss der Nasenöffnungen bewirkt einen Anstieg der Zelltodrate im BO (Najbauer und Leon, 1995)

Da die Neurone im olfaktorischen System selbst Wachstumsfaktoren produzieren, und auf diesem Wege gegenseitig aufeinander Einfluss nehmen, brechen beim Verlust von Zellen des Systems wichtige Regelkreise in sich zusammen. Es fehlen nun nicht nur die für die Existenz der Neurone unentbehrlichen, antiapoptotischen und positiv erregenden Reize der trophischen Faktoren, es kommt noch die Tatsache hinzu, dass eine Zelle bei ihrem Untergang Glutamat freisetzt, welches anschließend an den NMDA-Rezeptor der umliegenden

Nachbarzellen bindet und so zu einem Apoptose begünstigenden Faktor wird. Auf diesem Wege kommt es zu einer progredienten Degeneration des gesamten Systems, sowohl anterograd, (den zugrunde gegangenen Zellen vorgeschaltete Bereiche sind betroffen) als auch retrograd (von den zerstörten Strukturen Afferenzen erhaltende Areale werden in Mitleidenschaft gezogen).

Ein anschauliches Beispiel zur Demonstration der hier beschriebenen Abläufe lässt sich bei einer vorübergehenden Ischämie im Rahmen einer Karotisstenose finden. Hier gehen infolge der Sauerstoffunterversorgung nicht nur die ipsilateral gelegenen Neurone zugrunde, es lässt sich vielmehr auch ein Zelluntergang kontralateral, also auf der gegenüberliegenden Seite feststellen. Da diese Bereiche nicht im Stromgebiet der eingeengten Art. carotis liegen und folglich auch nicht von der Ischämie betroffen sein können, muss ihr Untergang anderweitige Ursachen haben. An dieser Stelle kommen die zuvor beschriebenen Prozesse der anterograden und retrograden Degeneration ins Spiel. Durch die engen interhemisphärischen Verknüpfungen der beiden beschriebenen Areale wird ein Regelkreis geschaffen, der sich durch ständige Rückkopplungen, nicht nur auf axonalem, synaptischem Wege, sondern auch via Wachstumsfaktoren steuert und beeinflusst. Fallen nun die positiven Signale auf der eine Seite weg und kommen zusätzlich die bereits erwähnten proapoptotischen Reize des Glutamats hinzu, hat dies den Abbau des gesamten Systems zur Folge.

Degeneration im olfaktorischen System ist an den Untergang von für den Geruchssinn notwendige Zellen gebunden, was wiederum einen Abfall der Geruchsleistung zur Folge hat. Da der Geruchssinn viele Projektionen zu anderen Bereichen des Gehirns, wie dem frontalen und temporalen Kortex, dem Striatum und Pallidum, sowie dem Hypothalamus und besonders dem limbischen System hat, ist es nicht verwunderlich, dass in zunehmend vielen wissenschaftlichen Veröffentlichungen Berichte über olfaktorische Defizite von Patienten mit neurologisch, neuropsychiatrischen Beschwerden zu finden sind.

So wurden z.B. bei Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer Dysfunktionen des olfaktorischen Systems beschrieben (Doty, 1991; Perl und Good, 1991), ebenso, wenn auch in geringerem Maße, beim Korsakoff Syndrom (Jones et al., 1975), der amyotrophische Lateralsklerose (Ahlskog et al., 1998) und der Chorea Huntington (Moberg et al., 1987). Aus dem Feld der psychiatrischen Krankheitsbilder, welche mit Minderleistungen des Geruchssinnes assoziiert sind, sind die Zwangsstörungen (Hermesh et al., 1999) und die Schizophrenie (Hurwitz et al., 1988; Kopala et al., 1995; Seidman et al., 1991) zu nennen.

Bei der Schizophrenie sind zudem noch neben einer Degeneration von Strukturen des limbischen Systems, wie die Septumregion, das Cingulum und der Nucleus basalis Meiner

(Bogerts, 1984), auch strukturelle Defizite des Bulbus olfactorius auffällig geworden (Turetsky et al., 2000).

Es bestehen sehr enge Verbindungen des olfaktorischen und limbischen Systems, so dass sich der Verdacht aufdrängt, dass ein Abbau des einen (vielleicht sogar ursächlich), etwas mit dem Abbau des anderen Systems zu tun hat.

### 1.2.1 Neurodegeneration im olfaktorischen System Schizophrener

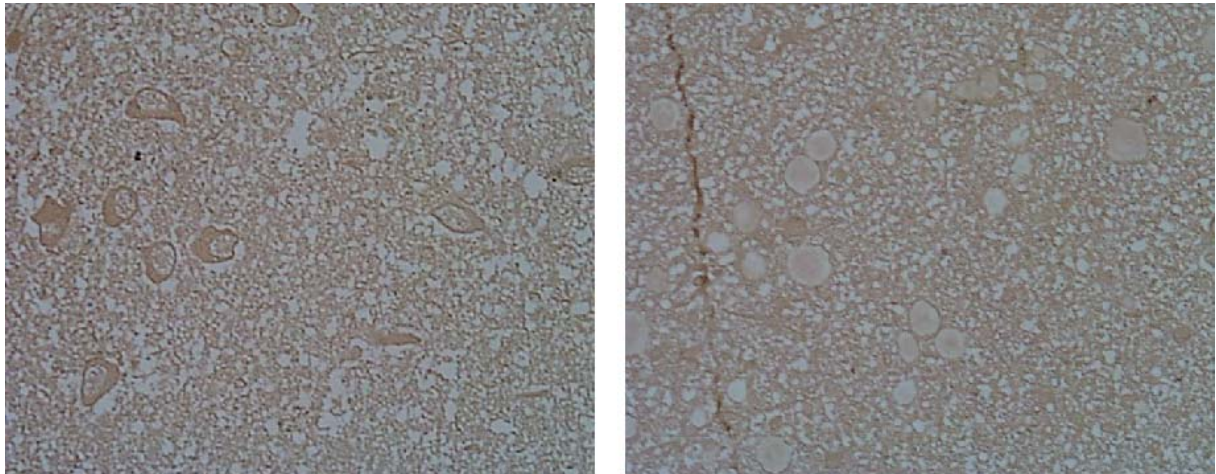
Post mortem Gehirne schizophrener Patienten wurden hinsichtlich Veränderungen diverser Bereiche, u. a. auch olfaktorisch relevanter Strukturen untersucht. Dies geschah mittels unterschiedlichster labortechnischer und histochemischer Verfahren und Techniken.

Im Zuge der histologischen Untersuchungen konnten zahlreiche Veränderungen der Gehirne der verstorbenen Schizophrenen gefunden werden. Die verringerte Größe der Bulbi olfactorii war schon makroskopisch auffällig und innerhalb der Bulbi olfactorii ließen sich eine Reihe weiterer Veränderungen finden.

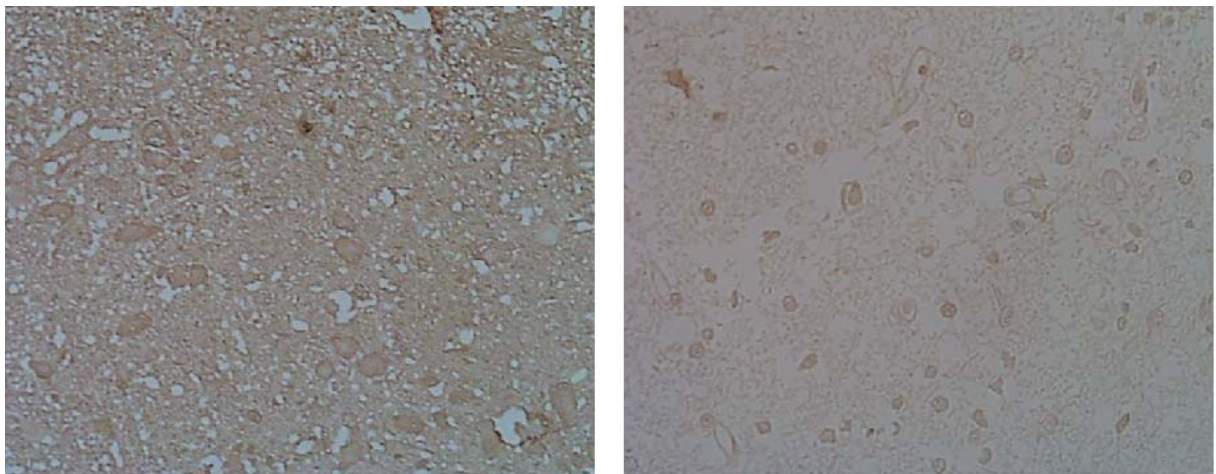
So waren der Apoptosemarker wie die Gewebstransglutaminase (tTG) signifikant erhöht und auch mittels der DNA-Fragmentierung konnten vermehrt apoptotische Prozesse nachgewiesen werden (siehe **Abbildung 3 und 4**).

Die Apoptose, oder auch der programmierte Zelltod genannt, ist ein normaler und wichtiger Bestandteil der Entwicklung und der Aufrechterhaltung der Gesundheit von vielzelligen Organismen. Es handelt sich hierbei um einen genetisch gesteuerten Mechanismus, welcher beispielsweise für die Embryogenese, die Gewebemöostase und Tumorrogression notwendig ist (Zender et al., 2004). Sie ermöglicht es, dass Zellen auf eine kontrollierte und gesteuerte Art und Weise zugrunde gehen und eine nachfolgende Entzündungsreaktion ausbleibt.

Um apoptotische Zellen innerhalb eines Gewebes nachzuweisen, werden verschiedene Techniken angewendet. Die in situ Darstellung der DNA-Fragmentierung gilt als das am besten charakterisierte molekulare Ereignis während der Apoptose und ist zur Zeit die am häufigsten genutzte Technik. Auch die Gewebstransglutaminase (tTG) dient dem Nachweis apoptotischer Prozesse. Die Gewebstransglutaminase ist ein multifunktionales Enzym, welches eine  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Reaktion katalysiert, die zu einer posttranslationalen Modifikation von Proteinen führt (Lesort et al., 2000). Eine vermehrte tTG-Genexpression ist ein weiteres spezifisches Charakteristikum von Zellen, welche den programmierten Zelltod eingehen.



**Abb. 3:** Transglutaminaseimmunfärbung im Bulbus olfactorius eines schizophrenen Patienten (links) Mitralzellen im Kontrollgewebe ohne pathologischen Befund zeigen keine vermehrte tTG – Anfärbung (rechts)



**Abb. 4:** Bulbus olfactorius eines verstorbenen schizophrenen Patienten: DNA- Fragmentierung der Zellkerne, sichtbar gemacht durch die TUNEL – Färbung

Die Auswertung der Ergebnisse der labortechnischen Untersuchungen implizierte, dass die Schizophrenie mit einem Untergang von Zellen des olfaktorischen Systems vergesellschaftet ist. Um dieser Vermutung weiter nachgehen zu können, sollte eine Methodik entwickelt werden, die in vivo Untersuchungen an Menschen möglich macht. Derzeitig gelingt dies nur mit Hilfe der neurofunktionellen Bildgebung. Es musste also ein Versuchsaufbau für eine fMRT – Untersuchung des olfaktorischen Systems des Menschen erstellt werden, welcher später auch zur Untersuchung von an psychiatrischen oder Hals – Nasen – Ohrenärztlichen Krankheitsbildern leidenden Patienten geeignet ist. Mit dem langfristigen Ziel eventuell vorhandene neurofunktionelle Veränderungen im Riechprozess solcher Patienten aufzuspüren und sichtbar machen zu können.

Da sich die Diagnosefindung psychiatrischer Erkrankungen stets recht schwierig gestaltet, könnte ein neurophysiologisch nachweisbares Korrelat dieser Erkrankungen wichtige Dienste leisten. Eine Diagnose könnte schneller und mit größerer Sicherheit gestellt und mit einer Therapie könnte frühzeitiger begonnen werden.

Außerdem steht noch immer die Frage im Raum, ob die anatomischen und histologischen Veränderungen für das veränderte Geruchsempfinden von Schizophrenen verantwortlich ist und wenn ja, ob dies eine Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung spielt. Wenn dies der Fall ist, könnte eine Substitution der zuvor bereits erwähnten trophischen Faktoren den Krankheitsverlauf eventuell günstig beeinflussen.

Noch ist all dies ferne Zukunftsmusik, doch könnten Untersuchungen auf neurofunktioneller Ebene einen wertvollen Beitrag leisten, um ein größeres Verständnis für die Prozesse der Geruchswahrnehmung und Verarbeitung zu entwickeln und damit dieser Zukunft ein Stück näher zu kommen.

### **1.3 Olfaktion und funktionelle Bildgebung**

#### **1.3.1 MRT und fMRT, Grundlagen und Wirkungsweise**

Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein non – invasives Verfahren zur bildlichen Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers. (Tomografie von griechisch tomós: Schnitt, gráphein: schreiben). Synonyme Begriffe sind Kernspintomografie oder MRI (engl.: magnetic resonance imaging). fMRT ist die Abkürzung für die funktionelle Magnetresonanztomografie.

Die MRT beruht auf dem Prinzip der Messung der kernmagnetischen Resonanz (NMR). Durch das Anlegen eines starken Magnetfeldes orientieren sich die Spins von Atomkernen (hauptsächlich von Wasserstoff – Atomkernen) im untersuchten Material. Bei Einstrahlung eines elektromagnetischen Pulses (im Radiowellenbereich) mit passender Frequenz entsteht eine Resonanz, welche gemessen und zur Bildgebung genutzt werden kann (Stehling, 1999; Jezzard und Clare, 2001). Hierbei findet nicht nur eine einzige Radiofrequenz Verwendung, sondern es wird ein ganzes Spektrum eingestrahlt und anschließend das elektromagnetische Echo gemessen. Dieses Echo unterscheidet sich in Abhängigkeit der verschiedenen Gewebetypen.

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist nach den klassischen Läsionsstudien und den späteren Positronen – Emissions – Tomographie - Studien (PET), eine neue Technik zur Darstellung funktionsabhängig aktivierter Hirnareale. Einzige Voraussetzung für die Darstellung des aktivierten Hirnareals ist die Durchführbarkeit der gestellten Aufgabe (z.B. Lesen, Rechnen, Fingerbewegung) im räumlich begrenzten Kernspintomographen. Hier werden dann seriell bestimmte Schnittbilder angefertigt, durch deren Auswertung eine klare Zuordnung einer einzelnen Hirnregion zur ausgeführten Aufgabe möglich ist. Die Vorteile gegenüber den Läsionsstudien liegen in der funktionellen Untersuchbarkeit gesunder Probanden.

Vorzüge gegenüber der PET sind die fehlende Notwendigkeit des Einsatzes radioaktiver Substanzen oder anderer kontrastverstärkenden Agenzien, sowie die kürzeren Messzeiten. Abhängig vom verwendeten Paradigma können nur 1,5 bis 2 min notwendig sein. Außerdem ist die genauere räumliche Darstellung zu nennen, eine Bildauflösung von bis zu unter 1 mm ist möglich, auch wenn diese üblicherweise ca. 1,5 x 1,5 mm beträgt.

Die schnelle Verfügbarkeit und fehlende Invasivität machen die Technik sowohl für Grundlagenforschung mit gesunden Probanden, als auch für den klinischen Einsatz (z.B. zur Planung neurochirurgischer Eingriffe) interessant.

Grundlage für die Möglichkeit der in vivo Betrachtung hirnerkranklicher Vorgänge ist die indirekte Messung der lokalen Stoffwechselaktivität des Gehirns mit Hilfe der sogenannte “blood oxygenation level dependent (BOLD)” – Technik.

Bei neuronaler Aktivitätssteigerung bestimmter Hirnareale entsteht ein Mehrbedarf an Sauerstoff und Glukose, welcher mit einer Erhöhung des lokalen cerebralen Blutflusses (rCBF) einhergeht (Horwitz et al., 2000; Song, 2002; Heeger und Ress, 2002; Ugurbil et al., 2003). Die Mehrdurchblutung ist dabei so stark ausgeprägt, dass der Sauerstoffgehalt in dieser Region steigt und die Menge an Desoxyhämoglobin absinkt.

Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch und wird oft auch als endogenes, kontrastverstärkendes Agens bezeichnet, es dient aus diesem Grund als Quelle für das fMRT - Signal (Ogawa et al., 1990a; 1990b, 1992, 1993; Belliveau et al., 1990, 1991; Turner et al., 1991; Menon et al., 1992).

Der Verlust an Desoxyhämoglobin hat einen Anstieg der Bildintensität zur Folge. Dieser beträgt nur einige Prozent, was relativ viele Messungen und eine anschließende statistische Nachbearbeitung der Bilder notwendig macht.

Im Experiment wird aus diesem Grund eine Abfolge von einer Aktivitätsbedingung

(Darstellung von Bildern oder aber die Applikation von Geruchsreizen) mit einer Kontrollbedingung (meist Ruhe) verglichen (Hirsch et al., 1995). Dieser Wechsel der Bedingungen führt zu einem entsprechenden Verlauf der Signalintensität in den jeweiligen Bildvoxel (3dimensionaler Pixel), der mit einer mathematischen Referenzfunktion korreliert wird. Nach darauffolgender Bewegungskorrektur der Voxel, um Bewegungen des Probanden während der Messungen auszugleichen, und einer üblicherweise folgenden Normalisierung, welche das individuelle Gehirn mathematisch durch „Dehnen und Zerren“ in ein standardisiertes Gehirn überführt, um auch Vergleiche zwischen Individuen zu ermöglichen, werden die farbkodierten t- oder z-Werte für die jeweiligen Voxel als Maß für die Korrelation mit der gestellten Aufgabe auf ein anatomisches Bild überlagert und damit die aktivierten Hirnzentren sichtbar gemacht.

Auf diese Weise ist es schon gelungen funktionelle Aktivierungen in bekannten anatomischen Strukturen wie dem visuellen Kortex (Belliveau et al., 1991; Ogawa et al., 1992; Blamire et al., 1992; Schneider et al., 1993; Hirsch et al., 1995), dem Motorkortex (Kim et al., 1993a; 1993b) und im Broca Areal für Sprache und sprachassoziierte Prozesse (Hinke et al., 1993) nachzuweisen.

### 1.3.2 fMRT und Olfaktion

#### *1.3.2.1 aktivierte Areale*

Bis heute gab es einige Studien, welche die funktionelle Magnetresonanztomographie zur Untersuchung olfaktorischer Verarbeitungsprozesse nutzten. Hierbei wurden z.B. mittels orthonasaler Stimulation einfache Geruchstests in verschiedenen Versuchsgruppen (Anderson et al., 2003; Cerf-Ducastel and Murphy, 2001; Gottfried et al., 2002; Kobal und Kettenmann, 2000; Levy et al., 1997; O'Doherty et al., 2000; Sobel et al., 2000; Yousem et al., 1999; Zald und Pardo, 2000) erforscht, oder unter Nutzung retronasaler Applikationstechniken nach Unterschieden zwischen jungen und alten Versuchspersonen (Cerf-Ducastel und Murphy, 2003) gesucht. Auch fanden Experimente mit Augenmerk auf Intensität und Hedonik der Geruchsstoffe (Anderson et al., 2003) und zur olfaktorischen Konditionierung (Gottfried et al., 2002) statt.

All die Veröffentlichungen, welche sich mit fMRT und der Olfaktion beschäftigen, lassen sich hinsichtlich ihrer Ergebnisse nicht immer einheitlich und konsistent darstellen und divergieren teilweise sogar recht beträchtlich.

So wurden in der Literatur vom primären visuellen Kortex über das Broca – Areal und den Thalamus bis zum Gyrus postcentralis viele verschiedene neuroanatomische Strukturen erwähnt. Doch treten einige Regionen sehr häufig in den verschiedenen Studien hervor. An dieser Stelle sollen besonders der orbitofrontale Kortex, die Amygdala und der entorhinale Kortex erwähnt werden, auch konnten Mehraktivierungen in Bereichen des Frontal – und Temporalhirns, sowie des piriformen Kortex gefunden werden.

Außerdem ließ sich immer wieder ein starkes Signal im Bereich der Insula, des Operculums, des Hippocampus, parahippocampaler Regionen und des Gyrus cinguli nachweisen.

Ferdon et al. (2003) und auch Sobel et al. (1998a) befassten sich ausführlich mit den Aktivierungen, welche gehäuft im Kleinhirn auftraten, hier wurden besonders der Lobulus quadrangularis sowie die Lobuli semilunaris superior et inferior auffällig.

### *1.3.2.2 Olfaktion und fMRT: Probleme*

Aufgrund der besonderen anatomischen Lokalisation der für den Geruchssinn verantwortlichen Strukturen ergeben sich einige Besonderheiten und Schwierigkeiten, die bei einer fMRT – Messung des olfaktorischen Systems zu berücksichtigen sind.

Der Bulbus olfactorius, das Trigonum olfactorium sowie Teile des orbitofrontalen Kortex befinden in enger räumlicher Beziehung zu mehreren Regionen, welche Artefakte verursachen und sind aus diesem Grund äußerst schwer mittels der fMRT abzubilden.

Durch den engen Kontakt mehrerer Gewebetypen unterschiedlicher Dichte und molekularer Eigenschaften, wie beispielsweise des Knochens der Schädelbasis, den Lufträumen des Cavum nasi und der Stirnhöhle sowie der eigentlichen Hirnsubstanz und des diese umgebenden Liquors, entstehen Inhomogenitäten des Magnetfelds. Ähnlich der physikalischen Verhältnisse wie sie auftreten wenn z.B. Licht die Grenzfläche zwischen zwei unterschiedlichen Medien passiert, so kommt es auch im MRT in solchen Bereichen zu einer Reflektion und Auslöschung von Signal, was die Messung verfälscht oder an dieser Stelle gar unmöglich macht. So gilt z.B. der Bulbus olfactorius bis heute mit Hilfe einer funktionellen magnetresonanztomographischen Messung als nicht darstellbar. Erschwerend kommt hinzu, dass bei der Geruchswahrnehmung und Verarbeitung verschiedene Systeme involviert sind und es sich bei den beteiligten Arealen oftmals um relativ kleine, schwer abgrenzbare Gebiete handelt, deren komplexe Verschaltungsprozesse noch nicht ganz geklärt sind.



Zusätzlich gilt es die von Poellinger et al. (2001) erwähnte schnelle Habituation, besonders im Bereich des piriformen Kortex (Wilson, 1998), dem größten Teil des primären olfaktorischen Kortex und der olfaktorischen Rezeptorneurone, bei der Planung des experimentellen Designs zu beachten.

Eine weitere Voraussetzung für eine erfolgreiche Messung ist eine sichere und schnelle Applikation von Geruchsstimuli, wofür die dazu verwendete Apparatur einigen Ansprüchen gerecht werden muss, auf die in den nächsten Kapiteln näher eingegangen werden soll.

### **1.4 Zielsetzung der Arbeit**

Die magnetresonanztomographische Untersuchung des olfaktorischen Systems stellte eine große Herausforderung dar, was es nötig macht, dass der hierfür verwendete Versuchsaufbau gewissen Ansprüche genügen muss.

Ziel dieser Dissertation soll es demzufolge sein, einen experimentellen Aufbau zu erstellen, der die in vivo Untersuchung der menschlichen Geruchspertzeption und der neuronalen Verarbeitung olfaktorischer Reize mittels der bildgebenden Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie möglich machen soll.

In erster Linie bedarf es hierzu eines funktionierenden Olfaktometers, welches den besonderen Anforderungen einer exakten, artefaktfreien und zuverlässigen Applikation von Geruchsreizen unter magnetresonanztomographischen Bedingungen gerecht wird. Außerdem soll im Rahmen dieser Arbeit ein passender Duftstoff gefunden werden, der chemisch exakt definiert ist und nach Möglichkeit ausschließlich die olfaktorische, nicht aber die trigeminale Komponente unseres Geruchssinnes anspricht.

Zu guter Letzt soll ein MRT – Paradigma entworfen werden, mit dem sich eine stabile Aktivierung der am Riechprozess beteiligten Strukturen nachweisen lässt.

Diese Arbeit soll eine Pilotstudie sein, in der eine Gruppe gesunder Kontrollprobanden hinsichtlich olfaktorischer Verarbeitungsprozesse untersucht wird, so dass sich im Falle des Gelingens weitere Messungen anschließen können. Diese Studie dient dazu die technischen Voraussetzungen zu schaffen, um fMRT – Untersuchungen des menschlichen Geruchssinnes durchführbar zu machen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Olfaktometrie**

#### **2.1.1 Olfaktometer**

Die Applikation von Geruchsreizen zu einem sich im MRT befindlichen Probanden, gestaltet sich recht schwierig und bedarf eines speziellen Gerätes (Lorig et al., 1999).

Um reliabel und artefaktfrei messen zu können und erfolgreich zwischen dem „statischen Rauschen“ und der wahren neurofunktionellen Antwort während einer fMRT-Untersuchung des olfaktorischen Systems unterscheiden zu können, sowie eine wiederholbare und zuverlässige Stimulation des Riechsinnens mit konsistenten Ergebnissen zu gewährleisten, muss das Olfaktometer einigen Anforderungen gerecht werden. Zusätzlich muss bedacht werden, dass keine ferromagnetischen Stoffe in den Scannerraum gebracht werden dürfen.

Laut Lorig et al. (1999) und Weismann et al. (2001) sollte die Apparatur frei sein von pathogenen Substanzen oder Chemikalien, welche die Gesundheit des Probanden oder die Qualität des Stimulus beeinträchtigen. Ein konstanter Luftstrom ohne Luftstöße ist nötig, um zu verhindern, dass taktile Empfindungen ausgelöst werden, welche die Messung verfälschen könnten. Das Gleiche gilt auch für alle anderen Reizarten, da ja nur der N. olfactorius erregt werden soll. Außerdem muss die Apparatur durch kurze Anflutzeiten einen schnellen Wechsel von Duftstoff und Neutralluft möglich machen, was bedeutet, dass der Geruchsreiz sehr schnell entstehen und ebenso zügig wieder verschwinden soll.

In Anlehnung an das OM2S, ein kommerziell zu erwerbendes Olfaktometer, welches zur Zeit den Goldstandard in der objektiven Olfaktometrie darstellt, wurde von der Zentralwerkstatt der FSU-Jena ein Gerät gebaut, das all den oben angeführten Anforderungen gerecht wird. Die Konstruktion dieser Apparatur geschah auf Initiative Professor Gudziols, der sich intensiv mit dem olfaktorischen System des Menschen und der Olfaktometrie beschäftigt hat, wobei Herrn Sammler die technische Umsetzung und Herrn Steiniger die Herstellung des Magnetventils zu verdanken ist.

Druckluft wird aus einem Ventil in der Wand des MRT-Raumes entnommen und dient als Trägergas. Neben dem Druckluftanschluss befindet sich an der Rückseite des Gerätes ein weiterer Gasanschluss, um beispielsweise auch H<sub>2</sub>S oder CO<sub>2</sub> einzuspeisen.

Die Druckluft wird über einen Druckminderer und einen Aktivkohlefilter, welcher der Reinigung dient, dem Massenflussregelsystem zugeführt. Hier kann man mit Hilfe einer Skala

(ml/h) die Höhe des Luftstrom ablesen bzw. einstellen, der nun in die jeweilige Gaswaschflaschen weitergeleitet wird. Innerhalb einer solchen Waschflasche befindet sich der flüssige Geruchsstoff, durch den die Luft hindurchsprudelt. Dabei verhindert ein Tropfenfänger, dass Flüssigkeit in das Schlauchsystem gerät. Auf diese Art und Weise entsteht ein geruchsschwangerer Luftstrom, der über einen Teflonschlauch von 9m Länge in den Scannerraum zur Nase des Probanden geleitet wird. Zur gleichen Zeit gelangen über zwei weitere Teflonschläuche Verdünnungsluft und Neutralluft ebenfalls zur Versuchsperson.

All die Teflonschläuche werden an ein speziell angefertigtes, gläsernes Schaltstück angeschlossen, welches die gesamten ankommenden Gasströme über eine einzelne Öffnung nach außen leitet. Dieses Schaltstück befindet sich ca. 1,5 cm vor der Nase des Probanden und ist so positioniert, dass der Luft – und Duftstrom die Versuchsperson birhinal erreicht.

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Gasanschlüssen am Schaltstück wird noch ein Vakuum angelegt, welches durch eine externe Vakuumpumpe erzeugt wird.

Odorierte Luft, Verdünnungsluft und auch Neutralluft strömen gleichzeitig zum Schaltstück, wo durch das Vakuum entweder die gesamte odorierte Luft oder aber die Neutralluft absaugt wird (siehe **Abbildung 5**). Der Wechsel zwischen odorierter Luft und Neutralluft wird mittels Knopfdruck über ein inverses Magnetventil gesteuert, somit wird es möglich, dass sich die physikalischen Parameter der Gasströme, während dieses Wechsels nicht ändern und ein konstanter Gasstrom auf die nasale Atemzone des Probanden gerichtet bleibt. Auf diese Weise wird eine schnelle und wiederholte Reizung der Geruchs – nicht aber der Mechanorezeptoren gewährleistet.

Die Neutralluft strömt davon unberührt weiter, so dass ein steter, unveränderter Luftstrom auf den Probanden gerichtet bleibt, so wird es ermöglicht, ad hoc und artefaktfrei zwischen dem Geruchsreiz und der Neutralluft umzuschalten.

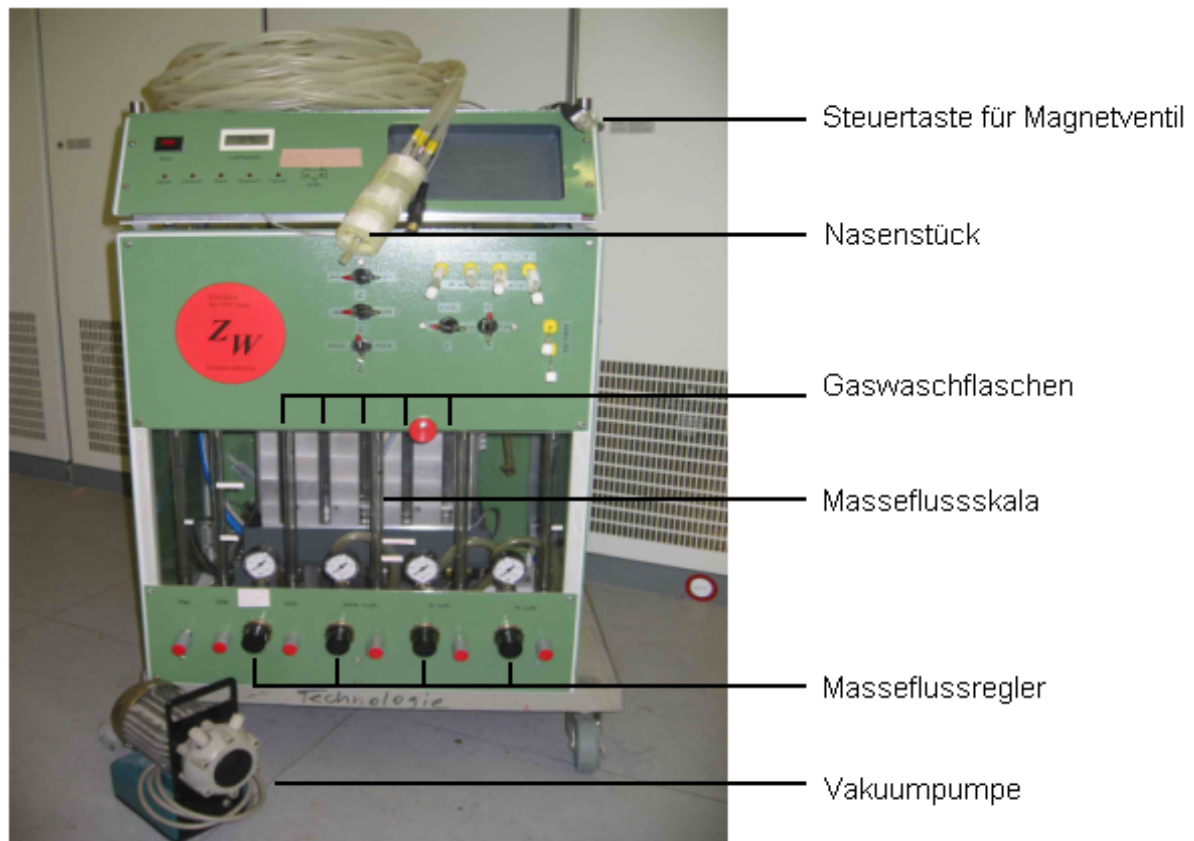


Abb. 4: Photo des Olfaktometers

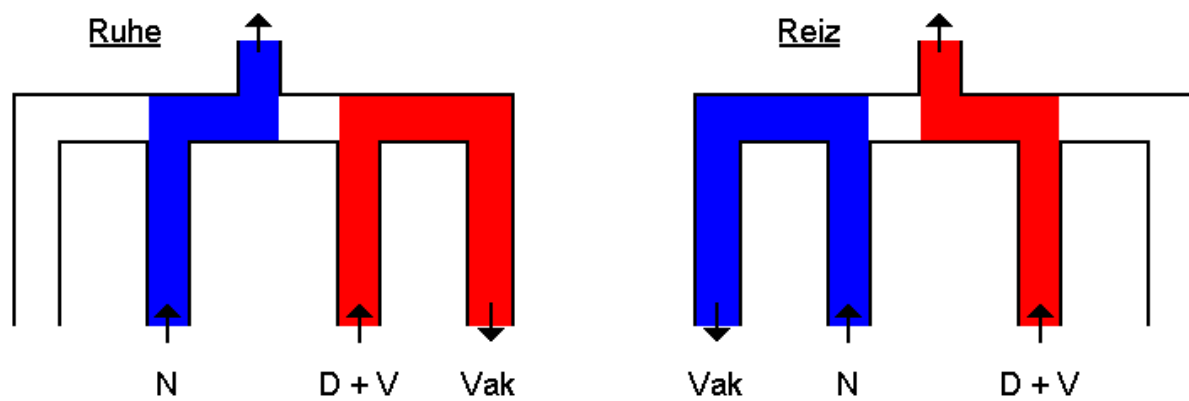
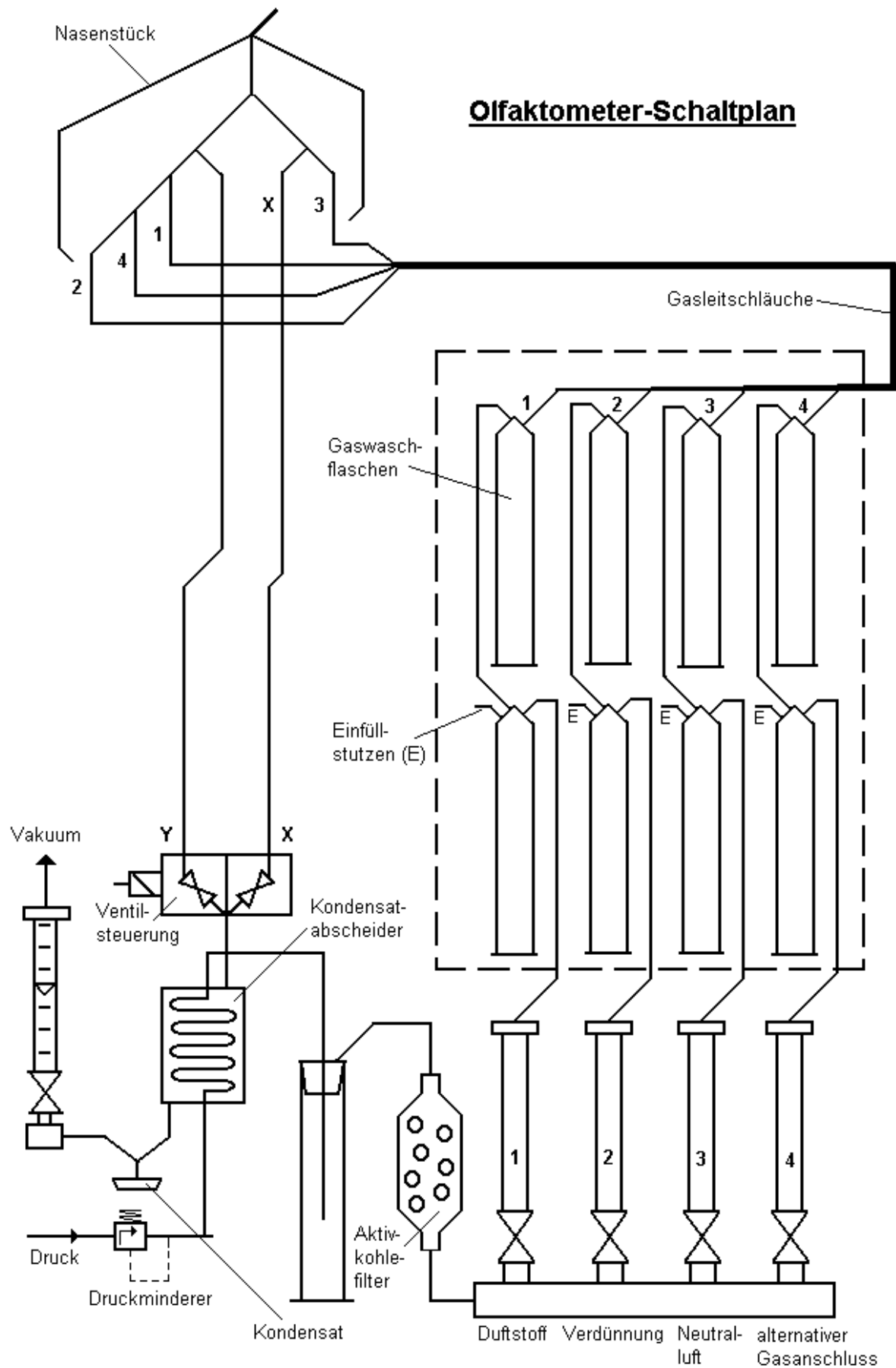


Abb. 5: Schema des Schaltstücks nach Kobal und Hummel (1994) (Neutralluft, Duftstoff + Verdünnung, Vakuum)

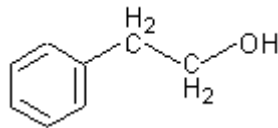


**Abb. 6 :** Olfaktometer – Schaltplan

### 2.1.2 Riechstoff

Bei der Auswahl des geeigneten Riechstoffes für eine olfaktorische fMRT – Messung gilt es zu berücksichtigen, dass der Eindruck etwas zu riechen nicht nur aufgrund einer Reizung des N.olfactorius, sondern auch durch Erregung des N. trigeminus entsteht. Um zu vermeiden, dass das Messergebniss durch diese trigeminale Komponente verfälscht wird, wurde 2-Phenylethanol (PEA) als Duftstoff gewählt, da er weitestgehend selektiv nur das olfaktorische System stimuliert und zusätzlich eine positive Hedonik aufweist (Doty et al., 1978; Hummel et al., 1991). Außerdem ist PEA ein in der magnetresonanztomographischen Olfaktometrie häufig verwendeter (Gottfried et al., 2002; Yousem et al., 1999) und daher gut erprobter Duftstoff.

2-Phenylethanol, auch bekannt als 2-Phenylethylalkohol, Benzylcarbinol oder Phenethylalkohol, ist eine klare, farblose, mit Alkohol, Ether und partiell auch mit Wasser mischbare Flüssigkeit. Sie besitzt eine mild-blumigen Duftichtung, die entsprechend ihrem Charakter der Gardenia, Honig oder Rosen zugeordnet werden kann. 2-Phenylethanol gilt als "natürlicher" Aromastoff und ist löslich in Ethanol (ab ca. 50 Vol.-%), den meisten fetten Ölen, Glycerin und in Propylenglycol, aufgrund der polaren Struktur auch wenig löslich in Wasser (etwa 1 Teil Phenylethanol in 50 Teilen Wasser).



**Abb. 7:** chemische Strukturformel von PEA

#### *Chemische und physikalische Kennzahlen der Reinsubstanz:*

Molekülmasse: 122,17 g/mol

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O ( Struktur C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH )

Dichte: 1,017-1,020 (bei 25 °C )

Schmelzpunkt: -27 °C

Siedepunkt: 219,8 °C ( bei 101,3 kPa )

PEA wurde mit Propylenglycol 1:10 verdünnt und im Zuge des Versuchsverlaufes in einer mittelhohen Konzentration appliziert:

150 l/h (= 2,5 l/min) odorisierte Luft und 400 l/h (= 6,5 l/min) Neutralluft

Grundlage für die Konzentrationsfindung war Warren et al. (1994), jedoch wurde unter Berücksichtigung der Bedingungen im MRT – Scannerraum und der technischen Gegebenheiten des Olfaktometers, sowie der birhinalen Applikationstechnik eine Anpassung vorgenommen.

## **2.2 fMRT - Untersuchung**

### **2.2.1 Probanden**

8 Probanden nahmen an der Studie teil, alle männlich im Alter von 21 bis 30 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 25,5 Jahre.

Alle Versuchspersonen besaßen einen ähnlichen Bildungsstand. Keiner von ihnen war Raucher oder wies eine neurologische, psychiatrische oder HNO – ärztliche Krankengeschichte auf. Ebenso litt keiner der Probanden unter Klaustrophobie, sowie einer bekannten Riechschwäche, besaß ferromagnetische Implantate oder nahm irgendwelche Medikamente ein. Doch hatte einer der Versuchsteilnehmer zum Zeitpunkt der Messung einen Schnupfen. Die Messung wurde als Kontrolle dennoch durchgeführt, jedoch nicht in die Gruppenanalyse einbezogen.

Vor der eigentlichen fMRT – Messung wurde ein Vorversuch mit dem gleichen experimentellen Aufbau durchgeführt, welchen alle Probanden problemlos absolvierten.

Die Teilnahme an den Versuchen war freiwillig. Alle Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab und es lag ein positives Votum der Ethikkommission der FSU Jena vor.

### **2.2.2 Versuchsaufbau**

Vor dem Beginn der Messung im Tomographen führte ein ausgebildeter Radiologe ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit den Versuchspersonen. Anschließend wurden die Probanden vor dem eigentlichen Experiment über den genauen Ablauf der Messung unterrichtet und ihnen erklärt, was sie zu tun und zu berücksichtigen haben. Es wurde ein Vorversuch unternommen, bei dem sie sich mit dem Luftstrom des Olfaktometers und dem

Geruchsstoff, sowie mit der Tastatur, mit der sie die Wahrnehmung des Duftes signalisieren sollten, vertraut machen konnten.

Im Folgenden soll der experimentelle Aufbau und das verwendete Paradigma dargestellt und beschrieben werden.

Mit einem 1,5 T – Ganzkörpermagnetresonanztomographen des Typs "Magnetom Vision" von Siemens wurden hirntomographische Aufnahmen gemacht, während den Probanden Geruchsreize dargeboten wurden. Zusätzlich wurde mit einer zirkular polarisierenden Kopfspule gearbeitet.

Für Aktivierungsstudien am Menschen sind kurze Untersuchungszeiten essentiell, da viele cerebrale Prozesse innerhalb weniger Minuten Habituations-, Ermüdungs- und anderen konfundierenden Prozessen unterworfen sind. Aus diesem Grund nutzt man die "Echo Planar Imaging" – Technik (EPI), sie ist zeitlich hoch auflösend und erlaubt funktionelle Aufnahmen des ganzen Gehirns innerhalb weniger Sekunden.

Mit einer solchen EPI – Sequenz wurden pro Versuchsperson jeweils 300 Scans angefertigt. Dabei wurde während eines Scans das Gehirn in jeweils 20 transversale Schichten, mit einer Schichtdicke von 5 mm, eingeteilt und mit einer Auflösung von 64 x 64 mm abgebildet. Die Interscanzeit betrug 2,286 s und die Echozeit (TE) 60 ms. Die Schichten wurden aufsteigend (ascending) aufgenommen, mit einem Field of View (FoV) von 240 mm und einem Flipwinkel (FA) von 90 °.

Als Pixelgröße wurde ein Volumen von 3,75 x 3,75 mm gewählt. Im Anschluss an die funktionellen Aufnahmen erfolgte die hirnanatomische Messung, der High – Resolution – Scan (HighRes), eine T1 – gewichtete 3D – Gradienten – Echo – Sequenz (Matrix 256 x 256 mm, Voxelgröße 1 mm<sup>3</sup>, 192 Schichten).

Doch vor EPI – und HighRes – Sequenz wurde zuerst einmal ein Scout durchgeführt, eine kurze Übersichtsmessung mit der Aufgabe dem Untersucher die Planung und Optimierung der nachfolgenden Sequenzen zu ermöglichen.

Während des gesamten Versuchs nahmen die Probanden eine horizontale Position im Tomographen ein. Die olfaktorische Stimulation erfolgte atemsynchron, dabei war das Schaltstück des Olfaktometers in geringer Entfernung zur Nase so fixiert, dass ein steter Luftstrom zu beiden Vestibuli Nasi gewährleistet war.

Die Versuchspersonen hatten die Aufgabe, sich während der Messung nur auf ihren Geruchssinn zu konzentrieren und das Bemerkens des Duftstoffs über den Druck einer Taste anzugeben. Verwendung fand hierbei ein optisches Tasten-System (Lumi-touch, Photon Control Inc., Barnaby, Canada), welches mit einem außerhalb des Scannerraums befindlichen



Computer verbunden war. Auf diese Weise konnte aufgezeichnet und anschließend ausgewertet werden wieviele Stimuli von dem einzelnen Probanden wahrgenommen wurden und wieviel Zeit hierfür nötig war.

Die Tastatur wurde mit dem Zeigefinger der rechten Hand bedient. Dabei sollten die Probanden den Knopf jeweils immer nur einmal drücken und nicht gedrückt halten. Um zu vermeiden, dass die Probanden unabsichtlich die Tastatur betätigen, sollten sie ihre Finger stets neben und nicht auf den Knopf legen.

Außer der Aufgabe darauf zu achten wann sie etwas riechen, wurden die Probanden gebeten ihre Augen zu schließen und jede Art von Bewegungen zu vermeiden. Zusätzlich wurde ihr Kopf zwischen zwei Klemmbacken fixiert, um Seitwärtsbewegungen zu verhindern.

**Abb. 8a)**



**Abb. 8b)**



**Abb. 8c)**



**Abb. 8d)**



**Abb. 8a :** Olfaktometer mit Schlauchsystem, welches in Scannerraum führt

**Abb. 8b :** Photo des MRT – Gerätes mit darin befindlichen Probanden, aus dem Kontrollraum (durch ein spezielles, magnetisch isolierendes Glas)

**Abb. 8c :** optisches Tastensystem samt Anschlüsse, sowie PC zum Protokollieren der Reaktionsdaten der Probanden

**Abb. 8d :** Proband mit Tastatur und Schaltstück auf dem Weg in den MR – Scanner

### 2.2.3 Paradigma

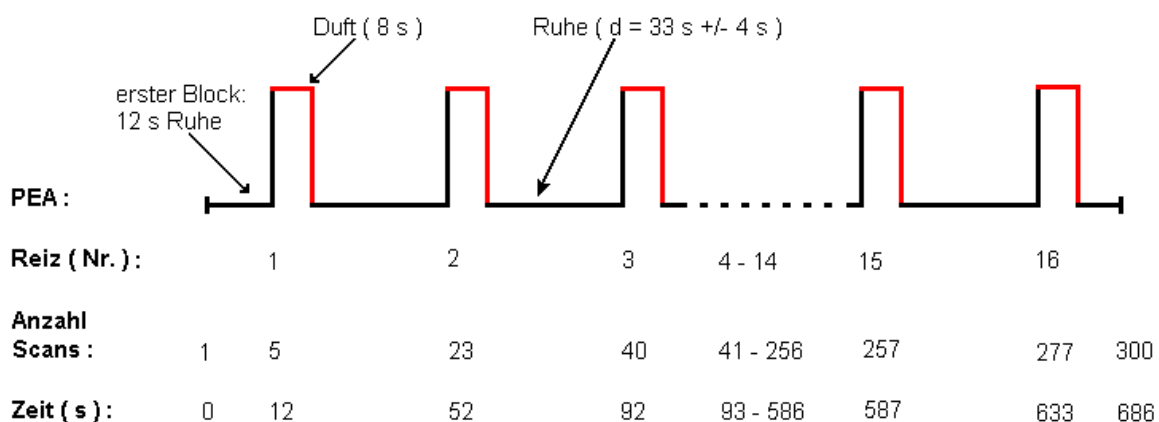
Insgesamt befand sich jeder der Probanden ca. 40 min im Scanner, wovon die eigentliche fMRT – Messung, also die EPI – Sequenz, genau 11 Minuten und 26 Sekunden dauerte und 300 Scans umfasste.

Während dieser Zeitspanne wurden 16 Geruchsreize appliziert, jeder Stimulus hatte eine Dauer von 8 s (Poellinger et al., 2001). Wie bereits erwähnt sollten die Versuchspersonen, sobald sie den PEA – Geruch wahrnahmen, die ihnen zur Verfügung gestellte Tastatur betätigen. Auf diesem Weg sollte ihre Aufmerksamkeit erhöht und das fMRT – Signal verstärkt werden.

Zusätzlich wurden die Ruheperioden zwischen den Stimuli randomisiert, um es den Probanden unmöglich zu machen vorherzusagen, wann das nächste Mal gereizt wird. So sollte die Konzentration der Probanden weiter gesteigert werden.

Im Durchschnitt waren die Ruheperioden 33 Sekunden lang, wobei die kürzeste 28 s und die längste 40 s dauerte, als Grundlage für die Wahl der Länge der Ruheperioden dienten diverse Publikationen (Ottoson, 1956; Potter und Chorover, 1976; Poellinger et al., 2001; Suzuki et al., 2001)

Der erste Geruchsreiz der Messung wurde nicht gleich zu Beginn gegeben, sondern erst nach 12 Sekunden, da die ersten 3 Scans im Zuge der Auswertung üblicherweise verworfen werden. Nach 52 Sekunden wurde das 2. und nach 1 Minute 32 Sekunden (92 s) das 3. Mal gereizt (siehe **Abbildung 9**). Nach dem 16. und letzten Stimulus folgten weitere 45 Sekunden Ruhe, anschließend wurde die Messung beendet.



**Abb. 9:** Paradigma

## 2.2.4 Datenauswertung

### *Reaktionszeiten*

Mit Hilfe der Software „Presentation“ wurden die Daten des Computers, welcher die von der optischen Tastatur ankommenden Impulse verarbeitete, dazu genutzt Protokolldateien zu erstellen. Diese Dateien wurden anschließend hinsichtlich der Reaktionszeiten der Versuchspersonen ausgewertet. Es wurde überprüft, ob von jedem Probanden die einzelnen Reize bemerkt wurden und wie viel Zeit hierfür nötig war. Außerdem war es anhand der Auswertung diese Daten möglich, einzuschätzen wie gut die Geruchssaplikation funktionierte und wie brauchbar daher die gemachten fMRT – Aufnahmen waren.

### *fMRT-Daten*

Bevor man mit der eigentlichen statistischen Auswertung und der Suche nach aktivierten Regionen beginnen kann, müssen die Rohdaten vorverarbeitet werden. Dieses Preprocessing ist nötig, um aussagekräftige Daten zu erlangen. Hierfür wurde das auf Matlab 6.5 (von The Mathworks Inc.) basierende Programm SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2002, siehe **Abb. 10** ) verwendet. Zu der Bearbeitung im Vorfeld gehören mehrere einzelne Schritte:

- 1.) Realignment
- 2.) Coregistration
- 3.) Normalization
- 4.) Smoothing



**Abb. 10:** SPM – Fenster mit Preprocessing – Tools

Der Begriff Realignment (engl.: Neuausrichtung) bezeichnet in SPM eine Bewegungskorrektur. Alle Bilder eines Satzes funktioneller Aufnahmen werden anhand eines einzelnen Bildes ausgerichtet und so organisiert, dass sie räumlich einander entsprechen. Dieser Arbeitsschritt wird auch Registrierung genannt.

Im Gegensatz zur Registrierung werden bei der Coregistration (Koregistrierung) nicht nur die Bilder eines Satzes neu zueinander organisiert, sondern die funktionellen mit den hochauflösenden Aufnahmen verbunden. Dies ermöglicht es später Aktivierungsänderungen, welche mit der EPI – Sequenz festgestellt wurden, auf die Bilder des HighRes zu übertragen.

Bei der Normalization (Normalisierung) handelt es sich um einen Prozess, welcher dazu dient, das Gehirn des jeweiligen auszuwertenden Probanden so zu bearbeiten und zu verändern, dass es einem EPI – Standardgehirn entspricht. Auf diese Weise kann später eine Gruppenanalyse aller Probanden durchgeführt werden, außerdem werden etwaige Aktivierungen der Probanden miteinander und mit einem neuroanatomischen Atlas (Talairach oder MNI) vergleichbar, aber auch identifizierbar gemacht.

Smoothing, oder zu deutsch Glättung, umschreibt einen Vorgang um benachbarte Voxel (= 3 dimensionale Pixel) in Serien zusammenzufassen und einander mittels einer Gauß – Funktion anzugleichen (in dieser Studie, wurde ein Gaußscher Smoothing – Kernel von 8 mm gewählt). Dies hat zur Folge, dass vorher scharf abgrenzbare Ränder bei den geglätteten Bildern verwaschen erscheinen.

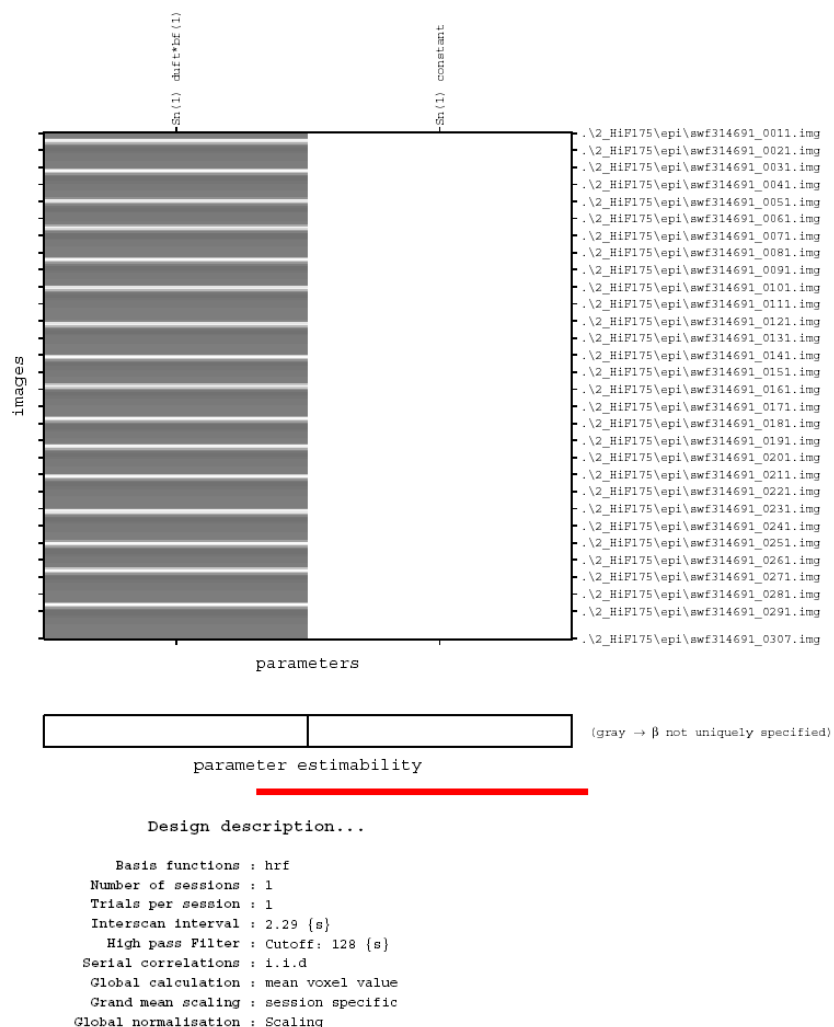
Das Smoothing beseitigt, ähnlich der Normalisierung, individuelle Unterschiede, wirkt gleichzeitig aber auch als Filter, da es hochfrequentes Signal unterdrückt und niedrigfrequentes verstärkt. So kann die „signal to noise ratio“, also das Verhältnis von Aktivierung zu Ruhe erhöht werden, was sich günstig auf die statistische Auswertung auswirken kann.

Im Zuge der Datenverarbeitung wurden die ersten 3 Scans als sogenannte „Dummies“ verworfen, damit wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass es einige Sekunden dauert, bis der steady state, also das magnetische Äquilibrium, im Gewebe erreicht ist.

Die Probanden wurden im fMRT einem Wechsel von Reiz und Ruhe ausgesetzt, während sie mit Hilfe der EPI – Sequenz gescannt wurden. Als Ergebnis dessen entstand ein Datensatz von Bildern, welche nun vorverarbeitet und für die eigentliche Auswertung bereit sind. Um aber herauszufinden, ob es in den korrespondierenden Aufnahmen der beiden Bedingungen Unterschiede gibt, muss für die Auswertung erst einmal festgelegt werden, welches der EPI – Bilder welcher Bedingung zugeordnet werden soll. Dies geschieht, indem man eine Designmatrix bestimmt (siehe **Abb. 11**). Hier werden, entsprechend dem Paradigma

des Versuches, beide Bedingungen definiert und eingegeben, d. h. es entsteht eine Art Schablone, anhand welcher festgelegt wird zu welchem Zeitpunkt und Scan jeweils gereizt wurde und wann nicht. Bei dem so entstandene On – Off – Modell werden beide Zustände anschließend unterschiedlich kontrastiert, um eine Unterscheidung zu ermöglichen.

Nach all den vorangegangenen Arbeitsschritten ist es nun möglich die gewonnenen Daten im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells zu analysieren. Hierbei wurden die Geruchsstimuli als Events mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion konvolviert. Die so errechneten Kontrastbilder von 7 der 8 Versuchspersonen wurden danach als zweiter Arbeitsschritt einer Gruppenanalyse zugeführt. An dieser Stelle wurden ein weiterer t – Test für die gesamte Gruppe durchgeführt, um nach gemeinsamen Aktivierungsmustern zu suchen und individuelle Unterschiede herauszufiltern.



**Abb. 11 :** Die verwendete Design – Matrix, samt definierter On – und – Off – Werte

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Vorversuche**

Ein Zeitraum von mehreren Monaten und Jahren war nötig, um den zuvor beschriebenen Versuchsaufbau zu entwickeln.

Zur Optimierung des experimentellen Designs kamen während dieser Zeit viele verschiedene, hauptsächlich manuell betriebene, selbstgebaute Apparaturen zur Geruchapplikation, unterschiedliche MRT – Sequenzen und auch diverse Duftstoffe zur Anwendung.

Es existierte u. a. auch ein Paradigma, welches die Applikation zweier verschiedener, aber doch angenehmer Duftstoffe vorsah, so dass neben PEA auch Vanillin verwendet wurde. All diese Versuche erbrachten jedoch keine befriedigenden Ergebnisse. Es war nicht möglich, klare und stabile Aktivierungsmuster darzustellen, die Aktivität im Gehirn war zu diffus um nicht artefaktbedingt zu sein.

Aus diesem Grund wurde das Versuchsdesign abgeändert und solange verfeinert bis MRT – Sequenz, Olfaktometer und Paradigma dazu in der Lage waren die unten angeführten Ergebnisse zu erzielen.

### **3.2 Auswertung der Reaktionsdaten**

Während der Messung hatten die Versuchspersonen die Aufgabe jedes Mal, wenn sie einen Geruch wahrnahmen dies mittels ihrer Tastatur zu signalisieren. So war es möglich im Zuge der Messung ein Protokoll anzufertigen und nachzuprüfen, ob die Probanden dazu in der Lage waren die Geruchsreize wahrzunehmen und wie viel Zeit hierfür nötig war.

Mit Hilfe der unten angeführten **Tabelle 1** soll dies veranschaulicht werden. So lässt sich erkennen, dass von allen Versuchsteilnehmern im Durchschnitt 2,7 Sekunden benötigt wurden, um die Anwesenheit des Geruchsstoffes zu bemerken und mit dem Drücken des Knopfes darauf zu reagieren.

Alle acht Probanden wurden jeweils 16 Mal gereizt. Von diesen 128 Gesamtstimuli wurden 12 (9,38 %) nicht bemerkt oder nicht darauf reagiert. Die Erfolgsquote der Reizungen lag demzufolge bei 91,41 %. Dabei gilt es zu erwähnen, dass der Proband, welcher

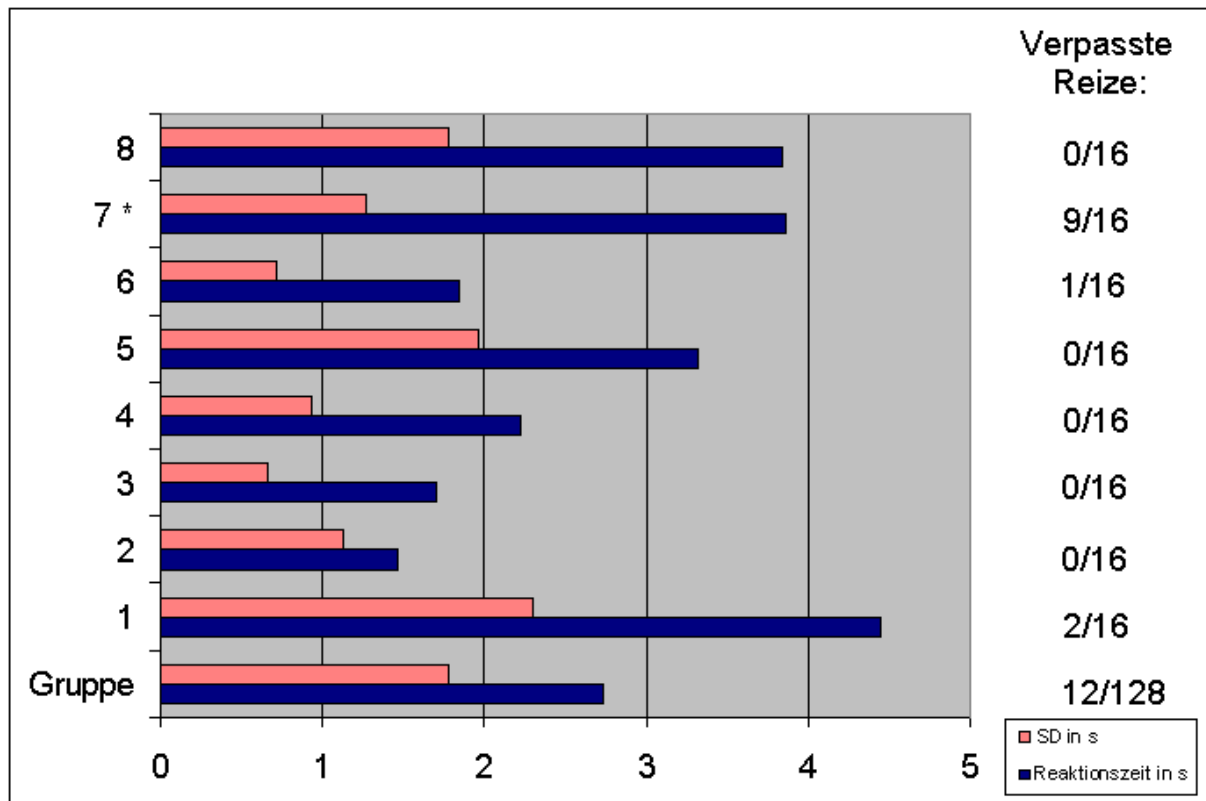
an einem Schnupfen litt allein schon für 9 der 12 nicht wahrgenommenen Stimulationen verantwortlich war, so dass sich die Quote auf 97,32 % erhöht, wenn man seine Werte nicht mit einbezieht.

Auffällig ist bei dieser Versuchsperson außerdem, dass ihre Reaktionszeiten, insofern sie den Geruch wahrgenommen hat, nicht sonderlich von denen der anderen Personen abweicht. Zwar hat der Proband weniger als die Hälfte der Reize bemerkt, hat für die übrigen Male jedoch ähnlich viel Zeit benötigt, wie die anderen Versuchsteilnehmer.

Proband	durchschnittliche Reaktionszeit	Standardabweichung ( SD)	verpasste Reize
Gruppe	2.742 Sekunden	1.778 Sekunden	12/128
1	4.443 Sekunden	2.299 Sekunden	2/16
2	1.467 Sekunden	1.131 Sekunden	0/16
3	1.706 Sekunden	0.672 Sekunden	0/16
4	2.228 Sekunden	0.936 Sekunden	0/16
5	3.327 Sekunden	1.972 Sekunden	0/16
6	1.851 Sekunden	0.715 Sekunden	1/16
7 *	3.859 Sekunden	1.275 Sekunden	9/16
8	3.841 Sekunden	1.776 Sekunden	0/16

**Tab. 1:** Auswertung der Reaktionszeiten

\* Proband litt zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Schnupfen



**Abb. 11:** Reaktionszeit, Standardabweichung und Anzahl der nicht wahrgenommenen Reize der Versuchspersonen

#### *subjektive Eindrücke der Probanden:*

Eine anschließende Befragung, ob sich denn die Intensität der Gerüche im Verlauf der Messung geändert hat, gaben die Mehrzahl der Probanden (5 der 8 Versuchsteilnehmer) an, die Reize als gleichbleibend empfunden zu haben. Nur die erste Versuchsperson meinte, die Stimuli wären schwächer geworden. Ein weiterer Proband hat eine Zunahme der Geruchsintensität verspürt. Lediglich der Proband mit dem Schnupfen konnte keine Angaben machen, da er laut seiner Aussagen während der gesamten Messung kaum etwas wahrnehmen konnte.

### **3.3 Auswertung der fMRT – Daten und Hirnaktivierung**

Um fMRT – Daten zu untersuchen und Hirnaktivität zu messen, finden zwei unterschiedliche Techniken Anwendung. Zum einen die Subtraktionsmethode, hierbei werden alle Einflussgrößen während verschiedener Messungen, abgesehen von der interessierenden Bedingung identisch gehalten. Anschließend werden die Ergebnisse dieser Messungen



voneinander abgezogen. Es werden also zwei oder mehrere vorher undefinierte Kontraste gegeneinander betrachtet.

Des weiteren wird die Referenzmethode genutzt, bei der eine Bedingung mit einer Null – oder Ruhebedingung verglichen wird. Während der Ruheperiode von durchschnittlich 33 Sekunden Länge zwischen zwei Stimulationen wurden den Probanden Neutralluft zugeführt, unter der Annahme, dass in dieser Zeit keine homogene kortikale Aktivierung erfolgt. Dies lässt sich allerdings nicht beweisen und gilt aus diesem Grund lediglich als Axiom.

Die Methode des fMRT, welche hier Verwendung fand, wird aufgrund ihrer technischen Voraussetzungen den Ansprüchen gerecht, kortikale Aktivierungen anforderungsspezifisch topologisch mit hinreichender Schärfe zu messen. Ziel ist es, die Charakteristik der zentralnervösen Verarbeitung des Geruchssinnes topologisch genau lokalisieren zu können.

Im Folgenden sollen die Resultate der tomographischen Aufnahmen probandenspezifisch dargelegt werden.

Alle Statistiken sind mit einem Fixed – Effects – Model durchgeführt worden. Die erreichten Signifikanzniveaus der Einzelauswertungen wurden mittels der FDR (False Discovery Rate) korrigiert und das nominale Signifikanzniveau auf  $p = 0,05$  festgelegt.

Bei der False Discovery Rate (FDR) handelt es sich um eine statistische Korrekturmethode, sie dient der Kontrolle des erwarteten Anteils an falsch positiven Aktivierungen unter den überschwelligen Voxeln. Der FDR – Schwellenwert ist der beobachteten Verteilung der  $p$  – Werte und daher der Menge an Signal der Daten angepasst. (Nichols und Hayasaka, 2003).

Alle Koordinaten entsprechen den stereotaktischen Koordinaten laut MNI (Montreal Neurological Institute).

Im Zuge der Ergebnisanalyse wurden zu erst einmal alle acht Probanden einzeln ausgewertet. Anschließend wurden die Bilddaten der Messungen von 7 der 8 Probanden einer Gruppenanalyse zugeführt. Wie bereits erwähnt, zeigte eine Versuchsperson aufgrund eines Schnupfens eine verminderte Performance und wurde aus diesem Grund von der Gruppenanalyse ausgeschlossen. Mit Hilfe dieser Technik war es möglich die Ergebnisse der Einzelanalysen gemeinsam in einem Standardgehirn darzustellen und auf diese Weise signifikantere Unterschiede zwischen Ruhe und Geruch aufzuzeigen. Da es sich bei den so ermittelten Werten um einen Durchschnitt der 7 einbezogenen Probanden handelt, wurden

individuelle Unterschiede und Eigenheiten herausgemittelt und nur wiederholt vorkommende, stabile Aktivierungen der einzelnen Areale abgebildet.

Im nachfolgenden Text soll zunächst auf die Ergebnisse der Gruppenanalyse eingegangen werden, da diese überschaubarer sind als die der Einzelanalysen und auch eine höhere Aussagekraft besitzen. Aus diesem Grund sind sie gut geeignet einen ersten Überblick über die an der Verarbeitung von Geruchsinformationen beteiligten Regionen zu geben.

In der unten angeführten **Tabelle 2** gibt die 1. Spalte die aktivierte Region mit dem etwaigen Brodmann Areal (BA) wieder, wobei die Buchstaben R oder L die jeweilige Seite bezeichnen. Da sich einige der anatomischen Regionen einem Brodmann Areal (BA) zuordnen lassen, wurden diese zur besseren räumlichen Einordnung angegeben.

Anschließend werden die MNI – Koordinaten (2. Spalte) angegeben, dies dient der exakten Lokalisation des am stärksten aktivierten Voxels innerhalb des erregten Gebietes. Dabei beschreiben die in Millimetern angegebene Werte auf der X – Achse die Entfernungen nach links oder rechts, die Y – Werte die Abweichung nach vorn oder hinten (anterior/posterior) und die Z – Werte geben an wie weit sich der Voxel nach oben oder unten (superior/inferior) von einem festgelegten Mittelpunkt entfernt. Die Areal – oder Clustergröße (Spalte 3) gibt die zusammenhängende Anzahl von aktivierten Voxeln an und soll einen Eindruck von der räumlichen Ausdehnung der Mehraktivierung geben.

Der Testwert T und der Z – Wert, als statistische Angaben bezüglich der Aktivität der dargestellten Voxel werden in den Spalten 4 und 5 dargestellt.

Der T – Wert entsteht, indem man den PE – Wert (parameter estimates / die Schätzwerte der Versuchsparameter) und die Fehler bei der Schätzung dieser PE – Werte dividiert. Er ist ein gutes Maß dafür, in wie weit die Schätzung der PE – Werte zutrifft.

Bei dem Z – Wert handelt es sich um einen „gaussianisierten“ T – Wert, welcher durch eine statistische Standardtransformation entstanden ist. Dies bedeutet, dass ein statistischer Z – Wert von 2, 2 Standardabweichungen (SD) von Null entfernt ist.

Beide Werte geben an, wie hoch die Signifikanz der Beziehung zwischen den ermittelten Daten und den Variablen des fMRT – Models ist.

### 3.3.1 Gruppenauswertung

Anatomische Lokalisierung [Brodmann Areal [BA]		MNI – Koordinaten			Arealgröße (Voxelanzahl)	T – Wert	Z – Wert
		X	Y	Z			
<i>Orbitofrontaler Kortex</i>	R	34	28	-6	268	19.84	4.88
	L	-46	20	-4	202	12.55	4.32
<i>Gyrus Cinguli [24]</i>		-2	10	34	109	17.40	4.72
<i>Lobus paracentralis [6]</i>	L	-12	-16	70	31	13.68	4.43
<i>Operculum frontale</i>	R	56	16	10	107	11.99	4.26
	L	-48	16	0	29	9.57	3.96
<i>Gyrus temporalis sup.</i>	R	40	8	-14	12	11.18	4.17
	L	-48	10	-12	81	9.14	3.90
<i>Cingulum anterior</i>		-4	26	28	41	10.65	4.11
<i>Cerebellum</i>	R	30	-48	-30	116	10.48	4.08
<i>Insula</i>	L	-36	24	2	99	10.42	4.08
	R	32	26	4	14	10.21	4.05
<i>Lobus parietalis inf. [40]</i>	L	-44	-44	50	83	10.35	4.07
<i>Gyrus präcentralis [4]</i>	L	-36	-20	58	172	10.22	4.05
<i>Gyrus postcentralis [3]</i>	L	-36	-26	54	126	9.49	3.95
<i>Thalamus</i>	L	-16	-22	10	12	9.20	3.91
<i>Gyrus supramarginalis</i>	R	66	-46	30	21	7.77	3.67
	L	-46	-34	32	1	5.56	3.19

**Tab. 2:** Ergebnisse der Gruppenanalyse

Im Zuge der Auswertung der Gruppenanalyse konnten mehrere Areale identifiziert werden. In erster Linie ist hier der orbitofrontale Kortex zu nennen, mit einem T – Wert von 19.84 ist auf der rechten Seite bei den Koordinaten (34; 28; -6) das globale Maximum der gesamten Gruppe zu finden. Diese Aktivierung tritt lateralisiert auf, denn die Gegenseite weist lediglich einen maximalen T – Wert von 12.55 auf, obwohl sich beide Areale hinsichtlich ihrer Clustergröße (rechts 268 Voxel, links: 202 Voxel) und ihrer Lage nur geringfügig unterscheiden.

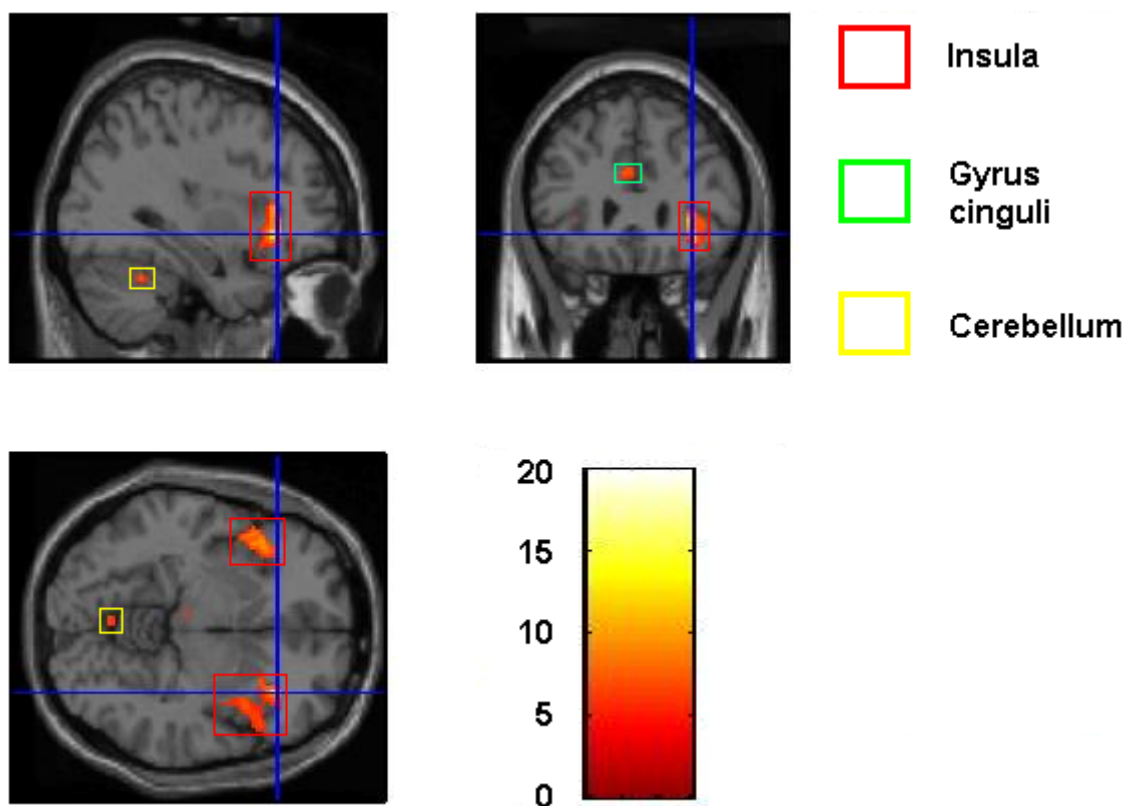
An zweiter Stelle sei der Gyrus cinguli genannt (2; 10; 34), der Cluster der höchsten Aktivierung befindet sich im Brodmann Areal 24 und der T – Wert beträgt 17.40. Nicht nur der Gyrus cinguli, sondern auch das anteriore Cingulum zeigte eine Mehraktivierung mit einem lokalen Maximum von 10.65 bei den Koordinaten (-4; 26; 28).

Der Lobus paracentralis weist ein streng unilaterales Aktivierungsmuster zur linken Seite auf. Der Aktivitätsgipfel des Lobus paracentralis ist im Brodmann Areal 6 zu finden (-12; -16; 70), der T – Wert ist hier 13.68, bei einer Clustergröße von 31 aktivierten Voxeln.

Die anatomischen Strukturen des Gyrus prä – und postcentralis (BA 4 und 3) zeigen dieselbe ausschließlich linksseitige Mehraktivierung wie der Lobus paracentralis. Bei einer Größe von jeweils 172, bzw. 126 Voxeln lagen die T – Werte der Cluster bei 10.22 und 9.49.

Stabil hohe T – Werte waren auch im Operculum frontale, sowie in der sich unter diesem befindlichen Insel messbar. Eine leichte Lateralisierung zur rechten Seite ließ sich im Operculumbereich feststellen. Der T – Wert betrug auf der rechten Seite 11.99 und links lediglich 9.57. Mit 107 aktivierten Voxeln rechts gegenüber 29 auf der linken Seite ist nicht nur die lokale Aktivität, sondern auch die Clustergröße rechts höher als links.

Im Bereich der Insula hingegen ist eine leichte Verlagerung der Aktivierung nach links erkennbar. Obwohl die T – Werte nur gering divergieren (10.42 links zu 10.21 rechts), ist doch die Raumgröße von 99 Voxel auf der linken Seite deutlich größer als die der 14 Voxel rechts (siehe **Abbildung 12**).

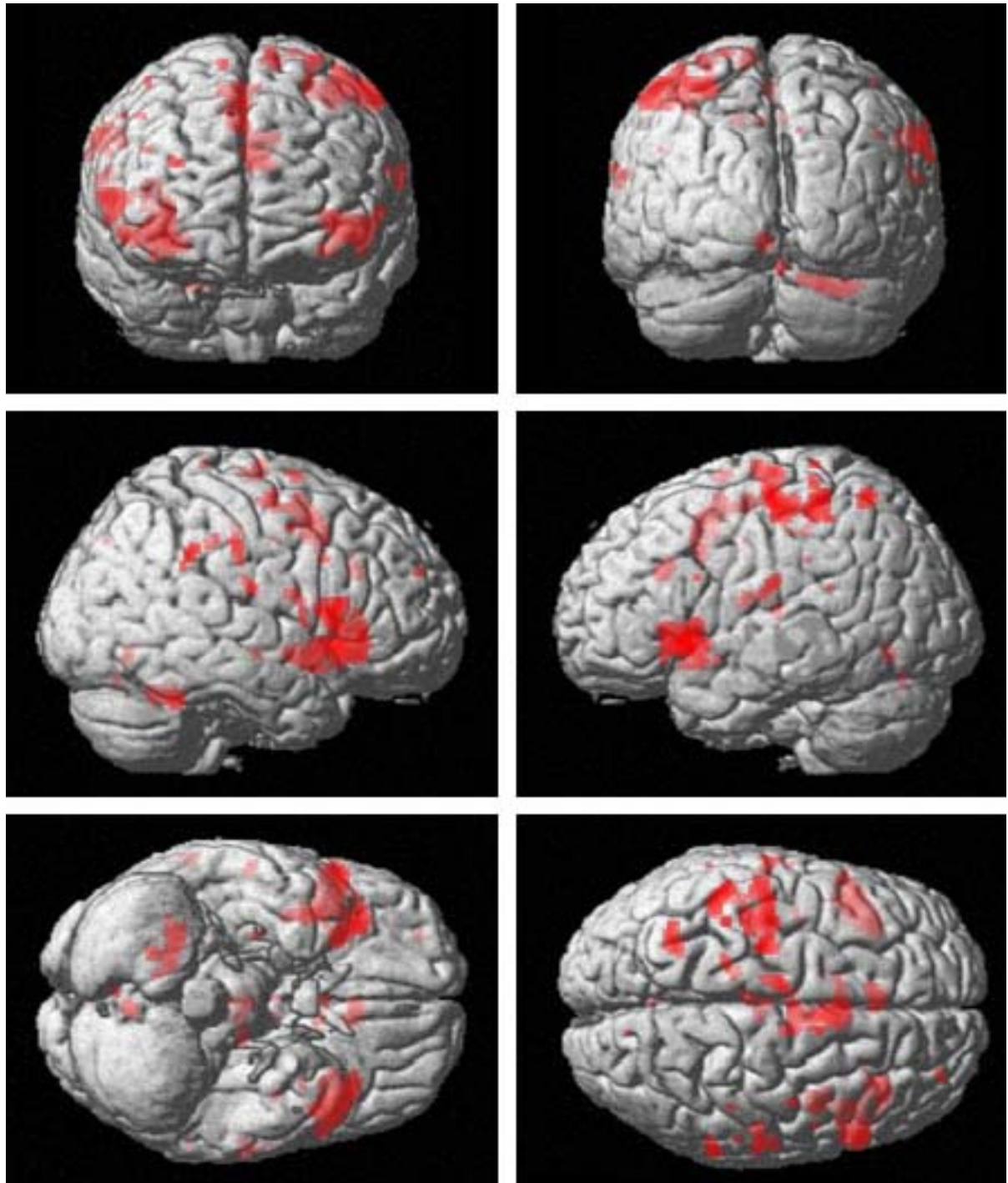


**Abb. 12:** Aktivierungen im Inselbereich beidseits, sowie im Cingulum und Cerebellum. Dargestellt innerhalb einer hochauflösenden, anatomischen, T2-gewichteten Aufnahme.

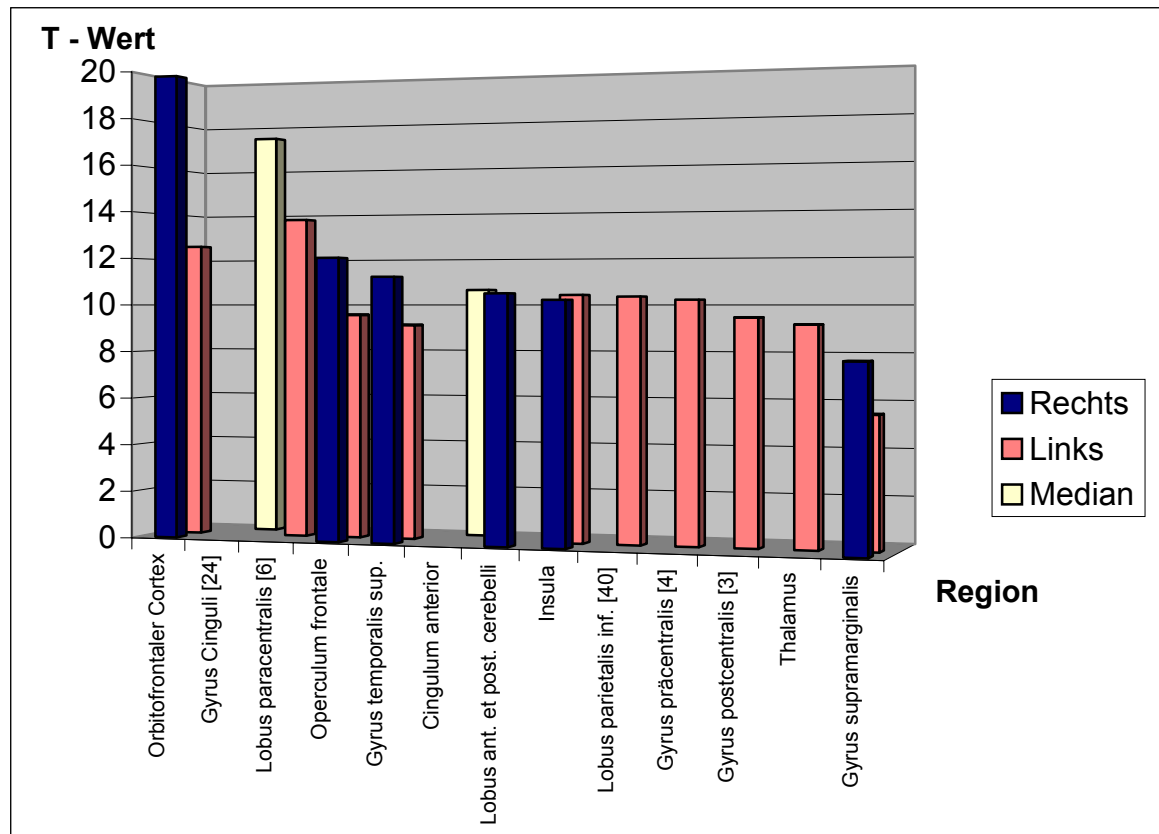
Auch die Lobi temporalis et parietalis zeigten eine Aktivierung, im Speziellen sei hier der Gyrus temporalis superior genannt. Auf der rechten Seite liegt hier das Maximum des 12 Voxel großen Clusters bei 11.18, links hat der Cluster eine Größe von 81 Voxeln, der T – Wert liegt jedoch nur bei 9.14. Der Parietallappen zeigte Aktivität in der anatomischen Region des Lobus parietalis inferior (BA 40), hier ließ sich ausschließlich auf der linken Seite eine Mehraktivierung feststellen. T – Wert und Größe des Clusters betrugen 10.35 bzw. 83 Voxel.

Das Cerebellum wies bei jeder der Einzelauswertungen eine Mehraktivierung auf und zeigt sich demzufolge auch in der Gruppenanalyse aktiv. Mit einem T – Wert von 10.48 lässt sich im Lobus cerebelli anterior ein 116 Voxel umfassender Cluster finden, der streng rechts lokalisiert ist. Ebenso stark rechts gelagert ist die Aktivierung im Gyrus supramarginalis, der 21 Voxel große Cluster besitzt einen T – Wert von 7.77. Links ließ sich zwar auch Aktivierung mit  $T = 5.56$  feststellen, doch ist diese bei nur einem aktivierten Voxel zu vernachlässigen.

Zuletzt ist der linke Thalamus auffällig geworden, hier wurden 12 aktivierte Voxel gefunden deren lokales Maximum einen T – Wert von 9.20 besaßen. **Abbildung 13** soll das gesamte Aktivierungsmuster der Gruppe anhand eines SPM – Standardgehirn veranschaulichen. Ebenso wie das Diagramm in **Abbildung 14**, es zeigt den direkten Vergleich der T – Werte der einzelnen Areale.



**Abb. 13:** Kortikale Aktivierungen der Gruppenanalyse, übertragen auf ein SPM – Standardgehirn



**Abb. 14:** kortikale Aktivierungen der Gruppenanalyse, Darstellung mittels eines Diagramms

### 3.3.2 Auswertung der Einzelanalysen

Im Gegensatz zur Gruppenanalyse, bei dem die gesamten Bilddaten der 7 einbezogenen Probanden als ein Datensatz verarbeitet wurden, treten bei der Einzelauswertung für jede der Versuchspersonen, aufgrund der verringerten Datenmenge die Unterschiede in den individuellen kortikalen Aktivierungen stärker hervor. Die T – Werte fallen hierbei naturgemäß insgesamt geringer aus.

Auffällig ist es, dass Peak – Werte von über 7 bei den Aktivierungen im Gyrus post – und präcentralis aufzufinden sind, doch gibt es hierbei große Differenzen zwischen den einzelnen Versuchspersonen (siehe **Tab. 3** und **Abb. 16**). Es lässt sich außerdem noch eine massive Lateralisierung zur linken Seite ausmachen. Die T – Werte liegen im Gyrus präcentralis links um 27 % und im Gyrus postcentralis um 25 % höher als rechts. Hierbei wurde jedoch die 3 Probanden, bei denen sich keinerlei Aktivierung auf der rechten Seite nachweisen ließ nicht mit einberechnet, so dass die Unterschiede zwischen den beiden Hemisphären noch größer ausfallen. Zusätzlich muss Erwähnung finden, dass es sich bei den

aktivierten Clustern auf der rechten Seite nie um die exakten, spiegelbildlichen Koordinaten der kontralateralen Seite handelte, sondern sich diese stets in einem anderen Bereich finden ließen.

Das Cingulum anterior hingegen tritt nur bei 2 der 8 Probanden in Erscheinung, obwohl es bei der Gruppenanalyse eine deutliche Aktivierung zeigte. Das Gleiche gilt für den Thalamus und Lobus paracentralis, bei denen sich der Thalamus beidseits jeweils nur bei 3 und der Lobus paracentralis links bei 6 und rechts nur bei einem der Probanden erregt zeigte. Zusätzlich geschah dies noch auf recht geringem Niveau.

Cuneus, Hippocampus und Amygdala waren weitere Areale, welche mit 2 bis 3 von 8 Probanden eine durchwachsene Beteiligung aufwiesen.

Der orbitofrontale Kortex, das Cingulum, die Insel und das Operculum zeigten eine durchweg stabile Mehraktivierung auf hohem Niveau, welcher auch die hohen Werte bei der Gruppenanalyse zu verdanken sind, wobei der orbitofrontaler Kortex und das Operculum eine Lateralisierung zur rechten Seite aufwiesen. Diese betrug für den OFC 7 % und für das Operculum frontale ganze 15 %. Ähnliches ließ sich auch für den Lobus parietalis inferior, das Cerebellum und den Gyrus temporalis superior feststellen, jedoch lag hier eine Verlagerung der Aktivierung nach links vor. Beim Lobus parietalis inferior war die Aktivierung links 23 % größer als rechts, beim Gyrus temporalis superior 10 % und dem Cerebellum lediglich 4 % nach links lateralisiert.

Der Gyrus supramarginalis zeigte eine Beteiligung bei 6 der 8 (rechts) bzw. 7 der 8 (links) Versuchspersonen auf, diese befand sich jedoch auf einer ähnlich geringen Stufe wie die des Lobus paracentralis.

Precuneus, Gyrus lingualis et fusiformis ließen sich in der Regel nur bei der Hälfte der Versuchspersonen darstellen. Mit einem durchschnittlichen T – Wert von 4,6 lassen sich diese Areale im unteren Bereich der Aktivitätsskala einordnen. Überhaupt stellte sich die Aktivierung im Occipitallappen sehr inkonsistent dar, sie reicht von minimaler Aktivität mit T – Werten um die 3 oder gar absolute Inaktivität bis zur massiven Aktivierung des gesamten Lobus occipitalis, wie z. B. bei Probanden Nr. 5 (siehe **Abb. 17**), bei dem der Cuneus auf der linken Seite einen Cluster von 1142 aktivierten Voxeln mit einem T – Wert von 6,97 aufweist. Rechts ist das aktivierte Areal sogar beinahe doppelt so groß (2191 Voxel). T beträgt hier immerhin 5,80.

Die unten angefügte **Tabelle 3** dient der Veranschaulichung der Ergebnisse, in ihr werden die durchschnittlichen T – und Z – Werte, sowie die mittleren Clustergrößen aller Versuchspersonen angegeben, insofern sich eine Mehraktivierungen finden ließ. Probanden

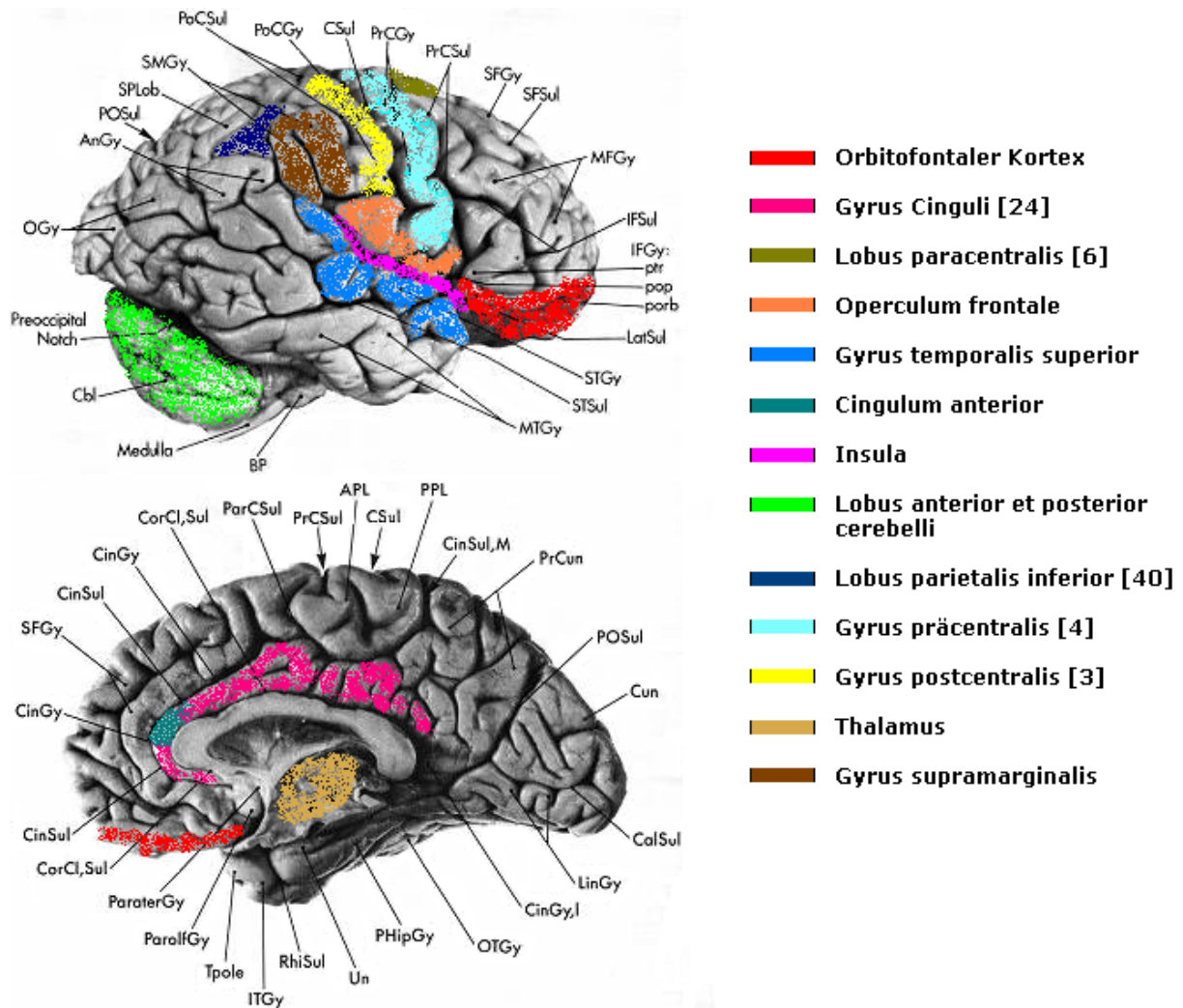


ohne darstellbar Aktivierungen wurden nicht mit in die Durchschnittsberechnung einbezogen, dies geschah lediglich in der statistischen Auswertung der **Abbildung 16**.

<i>anatomisches Areal</i>	<i>Hemi-sphäre</i>	<i>Probanden mit Akt.</i>	<i>Ø Clustergröße Min. – Max.</i>	<i>Ø T – Wert Min. – Max.</i>	<i>Ø Z – Wert Min. – Max.</i>
<i>Gyrus postcentralis [3]</i>	L	8 von 8	676 27 – 1424	7.69 3.81 – 12.46	7.27 3.76 – Inf
	R	5 von 8	232 97 – 424	4.64 4.95 – 6.58	5.48 4.84 – 6.34
<i>Gyrus präcentralis [4]</i>	L	8 von 8	370 17 – 907	7.52 3.91 – 12.16	7.14 3.86 – Inf
	R	5 von 8	93 7 – 283	5.37 3.35 – 6.58	5.22 3.32 – 6.34
<i>Amygdala [34]</i>	L	1 von 8	73	6.31	6.10
	R	3 von 8	16 1 – 41	4.01 3.53 – 4.90	3.95 3.49 – 4.80
<i>Lobus parietalis inf. [40]</i>	L	7 von 8	205 25 – 455	6.21 4.03 – 9.17	6.00 3.97 – Inf
	R	6 von 8	60 1 – 136	4.78 3.45 – 6.37	4.68 3.41 – 6.16
<i>Gyrus Cinguli [24]</i>		8 von 8	263 31 – 625	5.98 3.70 – 8.49	5.77 3.65 – Inf
<i>Gyrus temporalis superior</i>	L	8 von 8	166 17 – 385	5.99 3.94 – 8.13	5.76 3.79 – 7.69
	R	8 von 8	126 1 – 315	5.41 3.25 – 7.58	5.25 3.22 – 7.23
<i>Insula</i>	R	8 von 8	368 8 – 650	5.95 3.66 – 7.52	5.74 3.62 – 7.18
	L	8 von 8	229 17 – 538	5.54 4.36 – 7.34	5.38 4.29 – 7.02
<i>Operculum frontale</i>	R	7 von 8	174 62 – 290	5.61 4.06 – 7.31	5.44 4.00 – 6.99
	L	8 von 8	70 1 – 193	4.75 3.16 – 6.28	4.64 3.13 – 6.07
<i>Cuneus [19]</i>	R	2 von 8	1107 24 – 2191	5.42 5.03 – 5.80	5.27 4.91 – 5.63
	L	3 von 8	394 4 – 1142	5.27 4.04 – 6.97	5.12 3.98 – 6.69

<i>Orbitofrontaler Kortex</i>	R	8 von 8	130 32 – 290	5.38 4.21 – 8.48	5.23 4.14 – Inf
	L	8 von 8	78 23 – 113	5.20 4.10 – 6.20	5.06 4.04 – 6.00
<i>Lobus posterior et anterior cerebelli</i>	L	7 von 8	155 39 – 349	5.32 4.44 – 8.22	5.17 4.36 – 7.77
	R	8 von 8	244 10 – 650	5.11 3.44 – 8.26	4.97 3.40 – 7.80
<i>Hippocampus</i>	L	1 von 8	46	5.18	5.06
	R	2 von 8	5 3 – 6	3.91 3.83 – 4.00	3.86 3.78 – 3.94
<i>Gyrus supramarginalis</i>	L	7 von 8	75 21 – 239	4.83 3.99 – 7.97	4.68 3.94 – 7.56
	R	6 von 8	127 64 – 335	4.46 4.60 – 6.67	4.36 4.52 – 6.52
<i>Precuneus [7]</i>	L	4 von 8	60 16 – 137	4.78 4.15 – 6.46	4.67 4.09 – 6.23
	R	2 von 8	5 3 – 26	3.76 3.19 – 4.34	3.72 3.16 – 4.27
<i>Lobus paracentralis [6]</i>	L	6 von 8	82 9 – 367	4.74 4.02 – 7.12	4.64 3.96 – 6.82
	R	1 von 8	37	3.85	3.80
<i>Gyrus lingualis</i>	R	5 von 8	12 1 – 46	4.57 3.14 – 5.70	4.48 3.11 – 5.54
	L	4 von 8	55 17 – 120	4.52 3.52 – 5.07	4.44 3.48 – 4.95
<i>Gyrus fusiformis [19]</i>	L	4 von 8	46 6 – 132	4.57 3.69 – 6.39	4.47 3.64 – 6.17
	R	4 von 8	8 1 – 13	4.27 3.17 – 5.62	4.19 3.14 – 5.47
<i>Thalamus</i>	L	3 von 8	34 11 – 73	3.93 3.69 – 4.28	3.88 3.65 – 4.21
	R	3 von 8	24 1 – 63	3.81 3.38 – 4.56	3.72 3.25 – 4.47
<i>Cingulum anterior</i>		2 von 8	8 6 – 9	3,47 3,40 – 3,53	3,43 3,36 – 3,49

**Tab. 3:** Vergleichende Auflistung der Ergebnisse der Einzelanalysen



**Ansicht von lateral:**

<b>AnGy</b>	Angular Gyrus
<b>BP</b>	Basilar Pole
<b>Cbl</b>	Cerebellum
<b>CSul</b>	Central Sulcus (of Rolando)
<b>IFGy</b>	Inferior Frontal Gyrus
	<b>pop</b> pars opercularis
	<b>porb</b> pars orbitalis
	<b>ptr</b> pars triangularis
<b>IFSul</b>	Inferior Frontal Sulcus

<b>LatSul</b>	Lateral Sulcus (of Sylvius)
<b>MFGy</b>	Middle Frontal Gyrus
<b>MTGy</b>	Middle Temporal Gyrus
<b>OGy</b>	Occipital Gyri
<b>PoCGy</b>	Postcentral Gyrus
<b>PoCSul</b>	Postcentral Sulcus
<b>POSul</b>	Parieto-occipital Sulcus
<b>PrCGy</b>	Precentral Gyrus

<b>PrCSul</b>	Precentral Sulcus
<b>SFGy</b>	Superior Frontal Gyrus
<b>SFSul</b>	Superior Frontal Sulcus
<b>SMGy</b>	Supramarginal Gyrus
<b>SPLob</b>	Superior Parietal Lobule
<b>STGy</b>	Superior Temporal Gyrus
<b>STSul</b>	Superior Temporal Sulcus

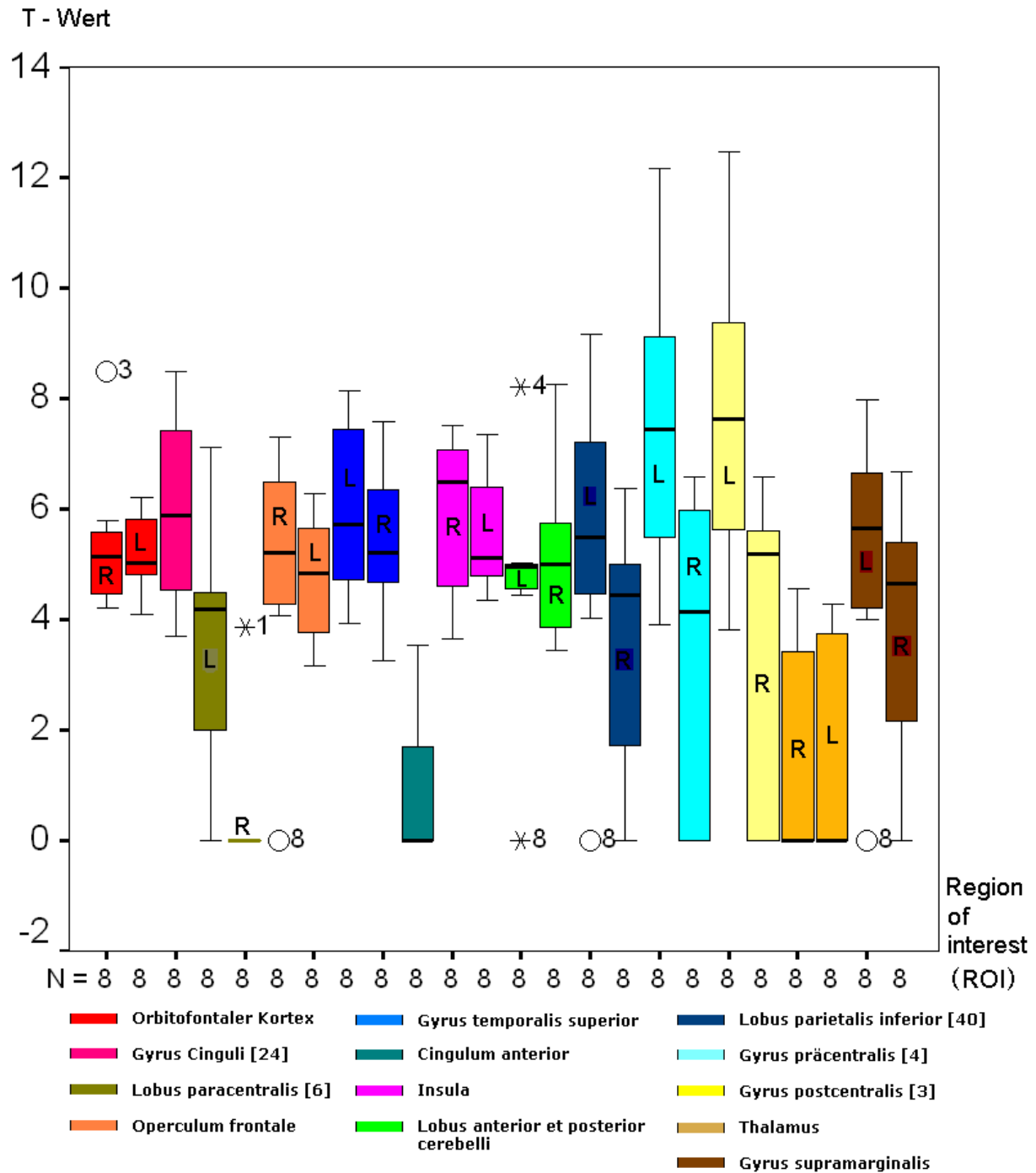
**Ansicht von medial:**

<b>APL</b>	Anterior Paracentral Lobule
<b>CalSul</b>	Calcarine Sulcus
<b>CinGy</b>	Cingulate Gyrus
<b>CinGy, I</b>	Cingulate Gyrus, Isthmus
<b>CinSul</b>	Cingulate Sulcus
<b>CinSul, M</b>	Cingulate Sulcus, Marginal Branch
<b>CorCl, Sul</b>	Corpus Callosum, Sulcus
<b>CSul</b>	Central Sulcus (of Rolando)

<b>Cun</b>	Cuneus
<b>ITGy</b>	Inferior Temporal Gyrus
<b>LinGy</b>	Lingual Gyrus
<b>OTGy</b>	Occipitotemporal Gyri
<b>ParolfGy</b>	Parolfactory Gyri
<b>ParaterGy</b>	Paraterminal Gyri
<b>PHipGy</b>	Parahippocampal Gyrus
<b>POSul</b>	Parieto-occipital Sulcus

<b>PPL</b>	Posterior Paracentral Lobule
<b>PrCun</b>	Precuneus
<b>PrCSul</b>	Precentral Sulcus
<b>RhiSul</b>	Rhinal Sulcus
<b>SFGy</b>	Superior Frontal Gyrus
<b>Tpole</b>	Temporal Pole
<b>Un</b>	Uncus

**Abb. 15:** menschliches Cerebrum von medial und lateral mit farblicher Markierung der in Abb. 16 bearbeiteten Areale modifiziert nach Haines (1995)



**Abb. 16:** statistische Auswertung der während der Gruppenanalyse auffällig gewordenen Areale der Einzelanalysen. Darstellung als SPSS – Boxplots.

**Abbildung 16** soll einen Vergleich der einzelnen Areale ermöglichen und die Unterschiede graphisch veranschaulichen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sollen nur die Regionen behandelt werden, welche auch in der Gruppenanalyse eine vermehrte Aktivität zeigten. Diese Bereiche wurden in **Abbildung 15** farblich hervorgehoben, um eine bessere Visualisierbarkeit der aktivierten Regionen zu ermöglichen und es zu erleichtern sie in Beziehung zu den Strukturen ihrer unmittelbaren Nachbarschaft zu setzen. Die farbliche Markierung der einzelnen Areale in **Abbildung 15** entspricht der des Diagramms der **Abbildung 16**.

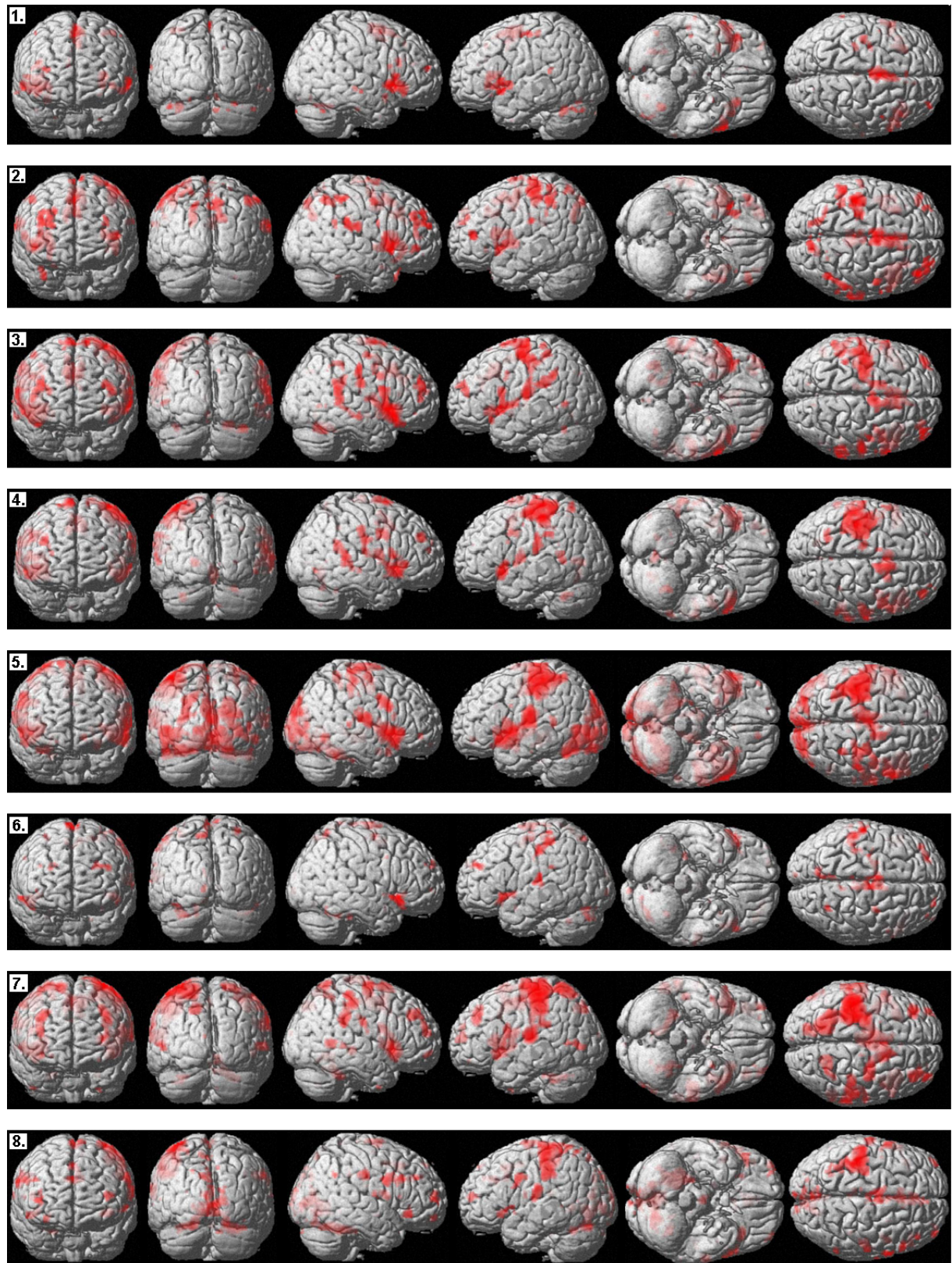
Die ROIs (regions of interest) der **Abb. 16** wurden mit Hilfe des Programms SPSS als Boxplots dargestellt. Im Gegensatz zur **Tabelle 3**, in der nur die erregten Areale zur Bildung des Mittelwertes genutzt wurden, wurde hier das Nichtauffinden von Mehraktivierung gleich null gesetzt, so dass für jedes Areal für die linke und rechte Seite jeweils 8 Werte eingegeben wurden. Damit ist N (Anzahl der Werte) stets 8, wie auf der x – Achse angegeben. Auf diese Art und Weise ist es gelungen die Unterschiede der T – Werte zwischen den beiden Hemisphären und auch der Areale untereinander schärfer und anschaulicher darzustellen. Die Nutzung der Boxplots ermöglicht es, die Verteilung der Stichprobenwerte für die gesamte Gruppe von Einzelpersonen nach mittlerer Lage, Streuung und Gestalt zu beschreiben. Es werden Minimal – und Maximalwerte, sowie Median erfasst.

Die starke Lateralisierung nach links der Gyri prä – und postcentralis, des Gyrus supramarginalis und des Lobus parietalis inferior wird so sehr augenscheinlich. Ebenso beim Lobus paracentralis, wo sich auf der rechten Seite nur bei einer der Versuchspersonen eine Erregung feststellen ließ. Das schlechte Abschneiden des Thalamus und des Cingulum anteriors, deren Median bei null liegt ist dadurch zu erklären, das sich bei der Mehrzahl der Einzelauswertungen keine Mehraktivierung dieser Bereiche nachweisen ließ.

Die anderen Regionen, wie OFC, Gyrus Cinguli, Insula, Cerebellum, Operculum und auch Gyrus temporalis superior hingegen, zeigen bei fast allen Probanden eine stabile Aktivierung mit sehr geringer Streuung.

**Abbildung 17** soll abschließend die Aktivierungsmuster der einzelnen Probanden veranschaulichen und einen direkten Vergleich zwischen den Versuchspersonen ermöglichen. Die Abbildung zeigt eine 3 dimensionale Darstellung der kortikalen Aktivierung aller Versuchsteilnehmer, welche auf ein standardisiertes Gehirn übertragen wurden. Man beachte bitte die großen Unterschiede hinsichtlich der Aktivitätsstärke des Probanden mit Schnupfen (Nr.6) und den übrigen Versuchspersonen.





**Abb. 17:** globale Aktivierungsmuster sämtlicher Einzelpersonen, Nr. 6 bezeichnet den Probanden, welcher die krankheitsbedingt geringere Geruchsperformance bot

## **4. Diskussion**

### **4.1 Olfaktometrie**

#### **4.1.1 Duftstoff**

Die Wahl des Duftstoffes fiel auf Phenylethanol (PEA), da es sich hierbei um einen chemisch genau definierbaren und somit auch standardisierbaren Geruchstoff handelt, welcher im Bereich der Olfaktometrie vielfach Verwendung findet (z.B. Jacquot et al., 2004; Welge-Lussen et al., 2003 oder Tsukatani et al., 2003).

Phenylethanol gilt als ein reiner Riechstoff. Laut Doty et al. (1978), Hummel et al. (1991, 1996), sowie Kobal et al. (1989) aktiviert PEA lediglich den Nervus olfactorius, so dass eine trigeminale Reizung während des Riechprozesses ausbleibt. Aus diesem Grund lassen sich bei Anosmikern mit reinen Riechstoffen auch keine evozierten Potentiale ableiten (Kobal und Hummel, 1998). Ebenso haben Cometto-Muniz und Cain, (1993) gezeigt, dass PEA von Anosmikern irritativ nicht wahrgenommen wird.

Des Weiteren besitzt PEA mit seinem an Rosen erinnernden Duft einen angenehmen Geruch. Die positive Hedonik war ein zusätzlicher Grund, Phenylethanol als Duftstoff zu verwenden. Zum einen musste hier der Compliance der Probanden aber auch der Mitarbeiter am MRT Rechnung getragen werden, zum anderen sollten besonders heftige Weckreaktionen, wie sie von negativ hedonischen Stoffen wie z.B. H<sub>2</sub>S ausgelöst werden, vermindert werden (Miltner et al., 1994).

Bekannt ist, dass die Wahrnehmung von Gerüchen einen Einfluss auf die menschliche Atmung hat (Gudziol und Gramowski, 1987; Walker et al., 2001), schon im letzten Jahrhundert ist es Gaule (1900) oder Beyer (1901) gelungen nachzuweisen, dass intensive Gerüche Atemänderungen auslösen. Wajnert (2003) zeigte in ihrer Arbeit, dass es bei der Applikation von PEA zu einem Überwiegen der Inspiration kommt, ganz im Gegensatz zu einer vermehrten Expiration bei der Gabe von unangenehmen Düften (H<sub>2</sub>S). So schien es ratsam PEA für die geplanten Versuche zu verwenden, da die Probanden sicher überschwellig gereizt werden und somit möglichst viel des Duftstoffes einatmen sollten.

Ein weiterer Grund für die Wahl von PEA ist die Tatsache gewesen, dass ursprünglich mit zwei verschiedenen Duftstoffen gearbeitet werden sollte. Es war vorgesehen, dass diese Duftstoffe eine gleiche Hedonik besitzen sollten. So war es, wie bereits erwähnt, komfortabler

sich für angenehme Stoffe zu entscheiden, zumal neben PEA, mit Vanillin ein weiterer sehr häufig (z.B. Schwenn et al., 2002; Bensafi et al., 2002 und Savic et al., 2002) verwendeter reiner Duftstoff positiver Hedonik (Kobal und Hummel, 1991) zur Verfügung stand. Die Idee zwei hedonisch gleichwertige Düfte hinsichtlich ihrer neuronalen Verarbeitung zu vergleichen erwies sich jedoch als nicht realisierbar, was an dem anfänglich noch unvollkommenen Versuchsaufbau und der darauffolgenden problematischen Versuchsdurchführung lag. Um stabile Ergebnisse zu erlangen, war es nötig das Versuchsdesign zu ändern und das Experiment zu vereinfachen.

Daraufhin war die Entscheidung zu treffen, welcher der Duftstoffe weiterhin verwendet werden sollte. Da die Probanden mit denen die Vorversuche durchgeführt wurden waren, angaben Vanillin deutlich schwerer wahrnehmen zu können, lag es nahe sich für PEA und gegen Vanillin zu entscheiden.

### 4.1.2 Olfaktometer

Riechprüfungen können auf vielfältige Weise durchgeführt werden. Zum einen mittels der Messung von Körperfunktionen, wie beispielsweise Atmung, Pulsfrequenz oder Hautwiderstand unter Applikation von Duftstoffen, dies bezeichnet man als Reflexolfaktometrie (Roseburg, 1977). Des Weiteren ist das Elektroolfaktogramm zu nennen, hier bedient man sich einer Oberflächenableitung an der Riechschleimhaut (Kobal und Plattig, 1978). Auch durch die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale mit Hilfe des EEG lässt sich der menschliche Geruchssinn untersuchen (Hummel et al., 2000).

All diese Verfahren finden teilweise Verwendung bei der klinischen Überprüfung des Riechvermögens. Um in diesem Bereich effektiver arbeiten zu können und ein größeres Verständnis über die Prozesse der Geruchspertzption und Verarbeitung zu erlangen, ist schon vorher versucht worden Techniken der funktionellen Bildgebung, wie fMRT, PET und MEG für die Olfaktometrie zu nutzen. Zu diesem Zweck kamen diverse Methoden zur Applikation von Riechstoffen zur Anwendung, angepasst an die unterschiedlichen Anforderungen der verwandten Technik und Zielsetzung des Versuches.



Um das Ziel der Untersuchung des Geruchsinnes mit Hilfe bildgebender Verfahren realisierbar zu machen, steht zu erst einmal die artefaktfreie Darbietung der Geruchsstimuli. Zu diesem Zweck fanden verschiedenen Methoden und Apparaturen ihre Anwendung.

Zusätzlich zu den Problemen der herkömmlichen Olfaktometrie, wie beispielsweise die olfaktorische Stimulation ohne eine gleichzeitige andersartige sensible Reizung oder eine zeitlich exakte und unmittelbare Applikation von Geruchsstoffen, kommen durch die Verwendung der hochtechnischen und empfindlichen Geräte wie z.B. dem MRT noch einige erschwerende Faktoren hinzu. Hier sind die speziellen Räumlichkeiten zu berücksichtigen, die oftmals den direkten Zugang zur Versuchsperson verhindern. Es ist meist nicht möglich die Position des Patienten an die Anforderung einer möglichst bequemen Reizapplikation anzupassen, da die radiologischen Apparaturen dies nicht zulassen und in erster Linie den Ansprüchen dieser Gerätschaften Rechnung getragen werden muss.

Besonders kompliziert ist der Umgang mit dem fMRT, weil es hier technisch sehr schwer realisierbar ist, das Olfaktometer im gleichen Untersuchungsraum aufzustellen wie den Scanner. Das für die Messung am MRT unabdingbare starke Magnetfeld verhindert, dass ferromagnetische Stoffe im unmittelbaren Bereich des Tomographen installiert werden können.

Bei einigen PET – Studien (Zatorre et al., 1992 und Crespo-Facorro et al., 2001) wurden den Probanden mit Duftstoffen getränkte Baumwolle mittels eines Stabes präsentiert. Dieselbe Technik fand auch bei fMRT – Versuchen Anwendung (Koizuka et al., 1994). Zald und Prado (1997) ließen ihre Versuchspersonen den Duftstoff aus einem Beutel inhalieren. All diese Applikationsverfahren erwiesen sich jedoch als ungenügend, da sie einigen Anforderungen für ein reliables Versuchsdesign nicht gerecht werden konnten. Eine Kontamination der Off – Phase, während der kein Geruchstoff vorhanden sein soll, kann nicht ausgeschlossen werden. Auch gewährleisteten diese Methoden weder die nötige Kontrolle über die zeitliche Trennschärfe zwischen den einzelnen Phasen einer Messung, noch über die Duftstoffkonzentration.

Aus diesem Grund finden sich in den folgenden Veröffentlichungen etwas aufwendigere Verfahren, um den Duftstoff zur Versuchsperson zu leiten.

So z.B. Royet et al. (2003), während die Atmung der Versuchspersonen überwacht wurde, wurde hier mittels einer Duftstoff gefüllten Flasche manuell ein inspirationssynchroner Geruchstimulus appliziert und über ein Schlauchsystem zur Nase des Probanden geleitet. Hierbei betrug die Gesamtscanzeit 12 min, währenddessen wurde 6 mal für 60 s mit verschiedenen Geruchsstoffen gereizt. Jeder dieser 6 Epochen folgten weitere 60

s Pause, ohne jegliche Geruchapplikation. Dieser Art der MRT – gebundenen Olfaktometrie ist es jedoch aufgrund ihrer Aufwendigkeit nicht gelungen, sich allgemein durchzusetzen.

Lorig et al. (1999) beschrieben in ihrer Veröffentlichung die Konstruktion eines preisgünstigen, fMRT – tauglichen Olfaktometers, welches u.a. auch von Gottfried et al. (2002) erfolgreich eingesetzt wurde. Hier ist das Prinzip eines Kontrollflusses zu finden. Es fließt die gesamte Zeit über ein konstanter Luftstrom zum Probanden, diesem wird bei der Reizung ein Duftstrom zugeschaltet. Beim Wechsel zur Ruheperiode wird einfach auf den Kontrollfluss, welcher hinsichtlich seiner Stärke dem Duftstrom entspricht umgeschaltet. Auf diese Weise wird erreicht, dass stets ein konstanter Luftfluss zur Versuchsperson gewährleistet ist und taktile Veränderungen während der Reizung vermieden werden.

Direkt vor dem Gesicht des Probanden befindet sich ein Teflonzylinder, in dem sich ein duftstoffgetränktes Papier befindet. Gesichert ist dieser Zylinder zu beiden Seiten durch ein Ventil, welches einen Luftdurchfluss ermöglicht. Der so entstandene Duftstrom wird nun ins Schaltstück geleitet, wo sich ein Gemisch mit dem Luftfluss bildet. Diese Art eines Olfaktometers bietet einige Vorteile. Neben der relativ geringen Anschaffungskosten, der leichten Handhabung, Wartung und Säuberung, sowie der Möglichkeit mehrere verschiedene Düfte zu applizieren, ist das Risiko einer Keimbesiedlung relativ gering, da im Gegensatz zu einigen anderen Olfaktometertypen die Luft hier weder befeuchtet noch beheizt werden muss.

Ein Schwachpunkt der Konstruktion ist jedoch das Schaltstück, welches Träger der Duftstoffe ist und bei der Nutzung mehrerer Düfte einen beachtlichen Umfang betragen müsste und die Verwendung gasförmiger Duftstoffe schwierig macht. Zusätzlich zeigen sich hier im Vergleich zu anderen Olfaktometern etwas verlängerte Anflutzeiten der Geruchsstoffe.

Sobel et al. (1997; 2000) nutzten eine andere Methode, um den Geruchstoff zum im Scanner befindlichen Probanden zu leiten. Hier wurde eine Nasenmaske konstruiert, die es ermöglichte, ad hoc zwischen Geruch und Ruhe umzuschalten. Realisierbar wurde dies dadurch, dass die Luft aus einem der beiden die Nasenmaske mit einem Luftstrom versorgenden Zuleitungsschläuche durch ein angelegtes Vakuum komplett abgesaugt wurde. Diese Zuleitungsschläuche waren jeweils 8 m lang, um es zu ermöglichen, dass sich das eigentliche Olfaktometer außerhalb des Scannerraums befinden konnte. Die verschiedenen Luftströme wurden jeweils durch ein beheiztes Wasserbad (37,5°C) geleitet, im Falle des Geruchluftstromes war hierin ein Duftstoff gelöst. Es fand keine weitere Befeuchtung oder Erwärmung der Luft statt. Gereizt wurde 4 mal für je 40 s mit zwischenzeitlichen Pausen von weiteren 40 s.

Während des Versuches bekamen die Probanden visuell die Aufforderung zu Schnüffeln und einen Knopf für JA und für NEIN bzw. einen für Duftstoff 1, einen für Duftstoff 2 und einen für NEIN zu drücken.

Um einen Luftfluss in die Nasenwege zu vermeiden wenn der Proband nicht Schnüffeln soll, hatte die Versuchsperson die Aufgabe lediglich durch den Mund zu atmen und unter Zuhilfenahme des velopharyngealen Verschlusses die Passage von Luft in die Nase zu verhindern, eine Technik die Kobal 1988 bereits erwähnte.

Sobel macht einen großen Sprung nach vorn mit seinem olfaktorischen Applikationsverfahren und seiner Apparatur, doch muss man einige Dinge an seinem Versuchsaufbau hinterfragen. Zum einen die Wahl der On und Off – Zeiten, laut Menini et al. (1995) und Torre et al. (1995) kommt es schon nach einigen Sekunden zu einer Adaption im Bereich der Riechsinneszellen, vermittelt wird dies durch einen Abfall der Öffnungswahrscheinlichkeit der cAMP – kontrollierten Kanäle (Kurahashi und Menini, 1997). Zusätzlich zeigte Wilson (1998) an Ratten nach Wiederholung kurzer und auch langer Geruchsstimuli eine schnelle und komplette Habituation des primären olfaktorischen Kortex. Aus diesem Grund gilt hier das Gleiche wie für die Arbeit von Royet et al. (2003), dass es sicherlich empfehlenswerter wäre kürzere On – Perioden zu wählen.

Des Weiteren ist zu überlegen, ob bei der von Sobel gewählten visuellen Darbietung, der Aufforderung zum Schnüffeln und anschließend noch zwischen bis zu 3 Tasten auswählen zu müssen, die Probanden nicht vor zu komplexe Aufgaben gestellt werden. Zumal hier gleichzeitig visuelle und motorische (für das Schnüffeln und das Drücken des Knopfes) Areale aktiviert werden, sowie Zentren die der Entscheidungsfindung dienen. All diese Variablen zur gleichen Zeit könnten zur Folge haben, dass die Grenzen verschwimmen und die Trennschärfe für olfaktorische Verarbeitungsprozesse verloren gehen könnte.

An dieser Stelle soll der Vollständigkeit halber eine weitere Technik zur Geruchssapplikation erwähnt werden, denn neben der orthonasalen findet auch die retronasale Darreichungsform von Duftstoffen Verwendung. Zald et al. (1998) und Gautier et al. (1999) versuchten diese Art der Duftstoffapplikation, jedoch konnte bei diesen Studien nicht zwischen olfaktorischer und gustatorischer Reizverarbeitung unterschieden werden.

Cerf-Ducastel und Murphy (2001) gelang es mit der Gabe von geschmacksstofffreien Flüssigkeiten, welche lediglich das olfaktorische System aktivierende Bestandteile enthielten, mittels des fMRT ähnliche neuronale Aktivierungsmuster zu erhalten wie bei der orthonasalen Applikationsform. Somit ergibt sich die Möglichkeit eines sehr naturgetreuen und

praxisnahen Versuchsaufbaus, dennoch sind bei dieser Art des Experiments trigeminal/taktile Reizungen des somatosensorischen Systems nicht zu vermeiden.

Trotz solcher Innovationen stellt den derzeitigen Goldstandard in der Olfaktometrie, sei es bei der Untersuchung olfaktorisch evozierter Potentiale, dem MEG oder des fMRT, das von Professor Kobal patentierte und von der Firma Heinrich Burghart vertriebene Olfaktometer OM4B bzw. OM2S dar. Dieses Gerät wird den Ansprüchen einer artefaktfreien Applikation qualitativ und quantitativ variabler Duftreize weitgehend gerecht. Ursprünglich wurde diese Art Apparatur für verhaltensbiologische und elektrophysiologische Studien konstruiert (Kobal, 1988; Kobal und Hummel 1988) und später an magnetenzephalographische Bedingungen angepasst (Kettenmann et al., 1996). Anschließend fand diese Technik auch im Bereich der fMRT Verwendung (Kobal und Kettenmann, 2000). Neben anderen nutzten auch Yousem et al. (1999) eben diese Apparatur für fMRT – Untersuchungen des olfaktorischen Systems.

Beim OM2S lassen sich technische Charakteristika von beiden zuvor behandelten Geräten (Lorig et al., 1999 und Sobel et al., 1997) finden. Wobei das Funktionsprinzip exakt dem der in dieser Arbeit benutzten und im Material – und Methodenteil beschriebenen Apparatur entspricht.

Wie bei Lorigs Gerät ist ein konstanter Luftstrom zu finden, welcher entweder von einem Kontrollfluss neutraler Luft oder aber von einem Duftstrom begleitet wird, nur dass hier stets je einer der beiden letzteren Ströme von einem Vakuum abgesaugt wird, was wiederum Parallelen zu Sobels Arbeit aufweist. Des Weiteren ist es sowohl mit Kobals Gerät, als auch mit dem Olfaktometer unserer Arbeit möglich, flüssige und gasförmige Geruchsstoffe zu verabreichen. Die Anflutzeiten liegen beide im Millisekundenbereich und es finden sich bei beiden Apparaturen weder thermische noch trigeminal/taktile Veränderungen beim Wechsel von Reiz zu Ruhe. Beide Apparate sind metallfrei und in ihrer Handhabung recht simpel, auch die Befüllung und Säuberung der Geräte gestaltet sich sehr unkompliziert. Sowohl Kobals, als auch das in unserer Studie verwendete Olfaktometer haben das Problem einer akustischen Änderung, während des Umschaltvorganges zur Ruhe – oder Reizperiode, das Magnetventil macht hierbei ein klickendes Geräusch. Doch ist dieses Problem bei der Messung am MRT zu vernachlässigen, da sich der Proband in einiger Entfernung in dem durch eine Wand abgetrennten Scannerraum befindet, wo er aufgrund der Lautstärke des Tomographen, einen Gehörschutz tragen muss. Es ist demzufolge absolut unmöglich, dass die Versuchsperson die Umschaltgeräuschen des Olfaktometers wahrnimmt.

Trotz all der Gemeinsamkeiten hinsichtlich Aufbau und Funktion gibt es einige Unterschiede, so findet, ähnlich Sobels Apparatur, beim OM2S die velopharyngeale Atmung Anwendung, um eine atemasynchrone Reizung zu ermöglichen. Außerdem wird der Duftstoff monorhinal verabreicht, das Schaltstück befindet sich also innerhalb eines Cavum nasi. Dies macht es nötig, dass der Luftstrom zum Probanden erwärmt und angefeuchtet ist ( $T = 36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Luftfeuchte = 80%), da schon eine Luftfeuchtigkeit unter der normalen Zimmerluftfeuchtigkeit die Schleimhäute der Versuchspersonen austrocknet, zu Schmerzen führt und eine Entzündungsreaktion induzieren kann (Mohammadian et al., 1999). Die Befeuchtung der Luft macht es nötig, dass diese auch erwärmt wird, da sich sonst Kondensationswasser bilden kann, welches in die Nase der Probanden gelangen könnte und daraufhin sensorische Reizungen und somit Artefakte verursachen kann.

Da sich die Befeuchtung und Beheizung des Luftstromes als technisch nur sehr schwer und aufwendig realisierbar darstellte und zudem mit einem hohen finanziellen Mehraufwand verbunden gewesen wäre, wurden einige Veränderungen in Richtung der von Lorig et al. (1999) vorgestellten Variante vorgenommen. Es wurde auf Heizung und Befeuchtung verzichtet und ein pränasales und birhinales Applikationsverfahren gewählt.

Die Entscheidung für diese technischen Änderungen, war keineswegs nur eine Notlösung, vielmehr brachte sie zahlreiche Vorteile mit sich. Zum einen sank hierdurch, wie Lorig et al. schon beschrieben hatten, die Gefahr einer Keimbesiedlung, zum anderen war eine massive finanzielle Entlastung die Folge. Außerdem musste der Tatsache nicht mehr Rechnung getragen werden, dass die menschliche Nasenschleimhaut dem Nasenzyklus unterworfen ist (Lenz et al., 1985; Hasegawa und Kern, 1977). Der Nasenzyklus ist ein physiologischer Prozess, dem die Nasenschleimhaut unterworfen ist, hierbei schwillt die Schleimhaut einer Nasenhöhle über einen gewissen Zeitraum an und wieder ab. Dies hat zur Folge, dass man sich diesem Vorgang anpassen muss und gegebenenfalls bei der Messung mehrerer Probanden nicht ausschließlich ein Nasenloch nutzen kann, will man auf die Verwendung von abschwellenden Mitteln verzichten. So kommt eine weitere nicht zu unterschätzende Variable hinzu, vor allem da die Vermutung besteht, dass die Wahl der Nasenseite einen Einfluss auf die Verarbeitung des Reizes haben könnte (Sobel et al., 1999). Beispielsweise konnten Kobal und Hummel (1991) während der von ihnen durchgeführten EEG – Versuche nachweisen, dass bei unterschiedlicher Hedonik die Latenzen und Amplituden der olfaktorisch evozierten Potentiale je nach Nasenseite differieren.

Bei gleichem Funktionsprinzip und der damit gegebenen Möglichkeit auf viele der Vorteile Kobals Olfaktometer zurückgreifen zu können, konnten die günstigen Eigenschaften

der von Lorig et al. vorgestellten Apparatur dem in dieser Arbeit verwendeten Gerät hinzugefügt werden. Auf diese Weise ist es gelungen, ein funktionstüchtiges und leistungsfähiges Olfaktometer zur Duftstoffapplikation unter fMRT – Bedingungen zu konstruieren, welches allen Ansprüchen dieser speziellen Art der Olfaktometrie gerecht wird.

## **4.2 funktionelle Bildgebung**

### **4.2.1 Versuchsdesign und Paradigma**

Um zuverlässige fMRT – Messungen des olfaktorischen Systems machen zu können, ist neben der adäquaten Apparatur zur fehlerfreien Duftstoffapplikation noch ein an die speziellen Bedürfnisse einer solchen Messung angepasstes Versuchsparadigma nötig.

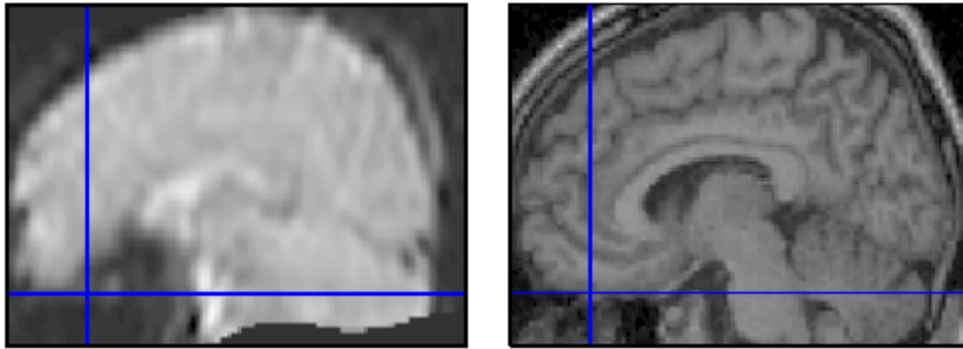
Die Besonderheiten der Adaptionen – und Habituationsprozesse des olfaktorischen Systems sind bereits angesprochen worden. Aus diesem Grund ist es ratsam die Dauer der Stimulation nicht zu lang zu wählen. Poellinger et al. (2001) beschäftigten sich in ihrer fMRT-Studie eingehend mit der Habituation bei der neuronalen Verarbeitung olfaktorischer Reize. Die von ihm genutzte Art der Duftstoffapplikation ist vergleichbar mit der, die in dieser Arbeit Anwendung fand. Es wurde mit PEA gereizt und der Duftstoff birhinal dargeboten, die Luft wurde weder befeuchtet noch angewärmt. Des Weiteren sollten auch hier die Probanden eine Taste drücken, sobald sie den Duftstoff bemerken. Poellinger nutzte Paradigmen unterschiedlicher Reizdauer und stellte fest, dass es bei einer Stimulusdauer von 9 s zu keinerlei Abnahme der Signalintensität kommt. Im Gegensatz zu einem 60 s andauernden Stimulus, hier ließ sich unter anderem eine Abnahme der Aktivität im Bereich des Frontalhirns, sowie im Cingulum und Cerebellum finden. Die Ergebnisse Poellingers wurden im Rahmen dieser Arbeit als Grundlage und Leitfaden für die Wahl der Dauer der Duftstoffapplikation genutzt. Auch Rolls et al. (2003) entschieden sich für eine birhinale Applikationsform mit einem Wechsel zwischen 8 s Stimulation zu 24 s Ruhe. Ähnliches gilt für Smejkal et al. (2003), über eine Maske wurde der Geruchsstoff beiden Nasenlöchern für 12 s zugeführt, anschließend folgte die Kontrollperiode mit einer Länge von 36 s.

Die Dauer der Off – Periode wird in fast allen Publikationen, die sich mit der fMRT – Untersuchung unseres Riechsinnes befassen, mit ca. 30 s veranschlagt. Grund hierfür ist die Aussage von Ottoson (1956) und Potter und Chorover (1976), dass 30 s eine ausreichende lange Zeitspanne ist, um Habituationsprozessen entgegenzuwirken.

Dennoch gilt es zu bedenken, dass die Geruchsreize nicht beliebig kurz gewählt werden sollten. So wird z.B. in dem von Yousem et al. (1999) verwendeten Paradigma, der Duftstoff für eine Sekunde dargeboten, dies geschieht über einen Zeitraum von 30 s alle 4 s. Auf diese Art und Weise kann einer Habituation gut entgangen werden, nachteilig ist hier jedoch, dass beim Geruchssinn, anders als bei allen andern Sinnen, die Information von den Rezeptorzellen nicht direkt via Thalamus zu den kortikalen Arealen der weiteren Verarbeitung geleitet werden, sondern zuvor das limbische System passieren, wo sie vorab gewertet werden. Das olfaktorische System ist also nicht an schnellen Reflexbögen, wie beispielsweise dem vestibulären Stützreflex beteiligt. Zusätzlich ist einzukalkulieren, dass die hämodynamische Antwort im Gehirn eine gewisse Zeitspanne benötigt. Aus diesen Gründen wurde in unserer Arbeit von vornherein eine im Sekundenbereich liegende Stimulationsdauer gewählt.

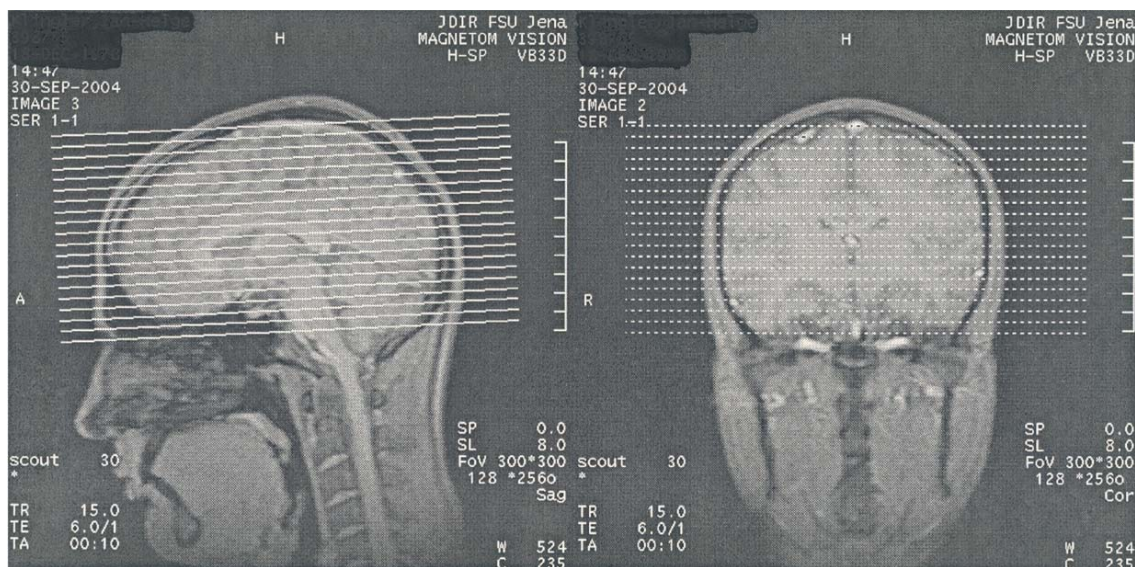
#### 4.2.2 MRT – Sequenz und Bildgebungsparameter

Ursprünglich war eine Messung mit nur sehr wenigen Schnitten (8 Schichten) geplant. Ähnlich der Sequenz von Sobel et al. (1997) sollte damit der gesamte olfaktorische Kortex abgedeckt werden. Dies sollte in möglichst kurzer Zeit geschehen, in der Hoffnung hiermit die Bildauflösung verbessern und die Zahl der Scans während der Messzeit erhöhen zu können. Die Schnittebenen mussten hierbei um einen Winkel von ca. 30° gekippt werden, um ein Maximum der untersuchungsrelevanten Areale mit einmal zu erfassen, damit wurden die Schnitte so gelegt, dass sie parallel zu Bulbus und Tractus olfactorius, sowie dem Trigonum olfactorium verliefen. Zwar ließ sich die Gesamtscanzahl während einer Messung durch den geringeren Zeitaufwand für nur 8 Schichten erhöhen, doch war es nicht möglich eine Verbesserungen der Auflösung der Aufnahmen vorzunehmen. Durch den Versuch die Bildauflösung von 64 x 64 mm auf 128 x 128 mm heraufzusetzen, entstanden keinerlei Vorteile in der Datenauswertung. So wurde diese Sequenz aufgegeben und einige Änderungen zugunsten der in Schlosser et al. (2003) angewendeten MRT – Einstellungen und Messparameter vorgenommen. Weitere Gründe hierfür waren z.B., dass es bis heute nicht gelungen ist den Bulbus olfactorius mittels des fMRT darzustellen, die Feldinhomogenitäten im Bereich primären olfaktorischen Kortex (POC) sind zu stark. Die hieraus entstehenden Artefakte lassen kein ausreichendes Signal aus der Region um die Nasen – und Nasennebenhöhlen zu (siehe **Abbildung 18**).



**Abb. 18:** Auslöschung im Bereich des POC im Vergleich zu einer strukturellen Aufnahme (rechts)

Außerdem fanden bereits viele anatomische Strukturen höhergeordneter Areale, wie Gyrus Cinguli oder der Inselregion, sowie temporale und parietale Bereiche in der Literatur Erwähnung, diese Regionen sollten nicht unbeachtet bleiben. Aus diesem Grund fiel die Wahl auf eben die von Schlosser et al. genutzte MRT – Sequenz, da diese mit ihren 20 Schichten unter anderem das gesamte Cerebrum bis zur Pons, sowie fast das ganze Cerebellum abdeckt (siehe **Abbildung 19**).



**Abb. 19:** Orientierung der Schnitte bei der Planung der fMRT – Messung

Ein weiterer Vorteil war die Tatsache, dass es sich hier um eine häufig eingesetzte und daher sehr erprobte und optimierte Sequenz handelte. Zusätzlich bestand die Möglichkeit durch die Nutzung der Tastatur im MRT ein Feedback und eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Probanden während der Messung zu erreichen, da das hierfür nötige Equipment und die Software bereits existierten und lediglich unseren Bedürfnissen angepasst werden mussten.



Um den oben angesprochenen Artefakten im Bereich des primären Kortex begegnen zu können, sind in den letzten Jahren viele neue Methoden entwickelt worden. Einige dieser neuen Techniken sollen hier genannt werden, da sie sich für zukünftige Untersuchungen des Geruchssinnes mit Hilfe des fMRT sicherlich als sehr hilfreich erweisen werden.

An dieser Stelle sollen einige dieser Methoden exemplarisch kurz angesprochen werden. Zum Beispiel kann man Magnetspulen, wie sie stets bei einer Kernspintomographie Verwendung finden, nicht nur von außen dem Kopf der Versuchsperson auflegen, sondern direkt in der Mundhöhle des Probanden positionieren. Hsu und Glover (2005) ist es auf diese Weise gelungen durch eine Homogenisierung des Magnetfeldes im Bereich des unteren Frontalhirns, die Stärke des fMRT – Signals in diesem am schwersten von Feldinhomogenitäten betroffenen Areal signifikant zu steigern.

Die verschiedenen Techniken der Signalgewinnung und Verarbeitung am MRT sollen auch noch erwähnt werden, da die Entwicklung in diesem Bereich sehr schnell voranschreitet und es ständig neue Veröffentlichungen zu diesem Thema gibt. Auch hier gibt es diverse Ansatzpunkte für Verbesserungen.

An dieser Stelle soll zuerst auf die SENSE – Technik eingegangen werden. SENSE steht für SENSitivity Encoding und es handelt sich hierbei um eine MRT – Technik zur Reduktion der Scanzeit (Preibisch et al., 2003). Dabei werden die räumlichen Informationen einer Aufstellung von Empfängerspulen dazu genutzt, die konventionelle Fourier – Verschlüsselung zu vermindern. So wird es möglich susceptibilitätsbedingtes Verschwimmen und Artefakte durch Signalverlust zu verringern, sowie die räumliche Auflösung zu verbessern. Weiger et al. (2002) ist es gelungen mit Hilfe dieser Technik die signal – to – noise ratio (SNR) und die signal – to – fluctuation – noise ratio (SFNR) um 20% und 13% zu reduzieren. Dies macht es in einigen Fällen möglich, durch die SENSE – Technik Aktivierungen in Regionen wiederherzustellen, welche einen Signalverlust durch Feldinhomogenitäten erlitten haben.

Beim Parallel Imaging handelt es sich um ein Verfahren ähnlich des SENSE, auch hier wird die Fourier – Verschlüsselung mit Hilfe der räumlichen Informationen einer MRT – eingephasen Spulenvorrichtung vermindert. Die Akquisitionszeit wird durch die hierbei entstandenen kleineren Datensätze in die phasenverschlüsselnden Richtungen des k – Raums verkürzt. Der k – Raum bezeichnet hierbei die Fourier – Transformation des Bildraums, also des Magnetresonanzbildes. Das Verschlüsseln der Phase oder phase encoding ist ein vor der Erfassung des Signals ablaufender Prozess zur Lokalisierung des MR – Signals durch die

Veränderung der Phase der Spins in einer Dimension mit Hilfe eines gepulsten magnetischen Feldgradienten entlang dieser Dimension.

Ähnlich dem Parallel Imaging dient auch das Sipral imaging einer effizienteren Abtastung des k-Raums, mit der Folge einer kürzeren Akquisitionszeit. Laut Barth et al. (1999) können auf diese Art mehr Echos gesammelt oder höher auflösende Bilder in einer gegebenen Auslesezeit abgetastet werden.

Bei der Propeller – Technik (Periodically Overlapping Parallel Lines Enhanced Reconstruction) handelt es sich um ein weiteres Verfahren zur Datenaufnahme, es verdankt seinen Namen einem besonderen Prinzip zur k – Raum – Füllung, bei dem die Daten rotierend in Schichten erfasst werden, bis die Bildakquisition abgeschlossen ist. So wird es möglich, dass der Kontrast-Rausch-Abstand ohne Zeitverlust verbessert und eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Bewegungen des Patienten erreicht werden kann.

Ein weiterer Vorteil ist eine Verminderung der Anfälligkeit gegenüber magnetisch bedingten Artefakten, was eine höhere Ergebnisqualität, auch beim Vorhandensein von Zahnprothesen oder sonstigen, das Magnetfeld störenden, Anomalien zur Folge hat.

#### **4.3 fMRT – Daten und aktivierte Areale**

##### **orbitofrontaler Kortex (OFC)**

Die höchste Aktivität bei der Auswertung der Gruppenanalyse zeigte der orbitofrontale Kortex, ein Teil des Frontallappens, welcher sich oberhalb der Orbita befindet. Dieses Areal spielt eine wichtige Rolle im emotionalen Verhalten und erhält direkte Afferenzen vom dorsomedialen Thalamus, dem temporalen Kortex, tegmentalen Arealen, der Amygdala und dem olfaktorischen System, dessen sekundäres und tertiäres kortikales Areal er enthält (Rolls, 2000). Seine Efferenzen ziehen zu verschiedenen Bereichen des Hirns, u. a. dem Gyrus cinguli, dem Hippocampus, dem temporalen Kortex, dem lateralen Hypothalamus und der Amygdala. Außerdem besitzt er zahlreiche Verbindungen zu anderen Regionen des frontalen Kortex. Auf diese Weise wird der OFC über seine Afferenzen mit Informationen aus der Umwelt versorgt und über die Pläne informiert, welche vom Rest des Frontalhirns gemacht werden. Die Efferenzen erlauben eine Vielzahl von Verhaltensweisen und physiologischen Antworten (Kringelbach und Rolls, 2004), sowie emotionale Reaktionen, welche durch die Amygdala gesteuert werden. Über den Gyrus cinguli können darüber hinaus sowohl Verhalten, als auch das autonome Nervensystem beeinflusst werden. Aus diesem Grund bezeichnet Rolls (1996) den OFC als eine Struktur, welche einbezogen ist in die Modifikation

von vorab, wahrscheinlich in der Amygdala, gebildeten stimulusverstärkenden Assoziationen. Diese stellen wiederum die Basis für die Charakteristik der verschiedenen emotionalen Zustände dar.

Einige Läsionsstudien des OFC zeigten Probleme beim Verarbeiten von Gefühlen, (Bechara, 2004; Happaney et al., 2004) es kommt in komplexen sozialen Situationen, wie zum Beispiel wenn man in Verlegenheit gebracht wird, zu einer Entkopplung von der Emotion. Aufgrund weiterer Läsionsstudien schließen Cavada und Schultz (2000), dass der OFC involviert ist in wichtige menschliche Funktionen wie die soziale Abstimmung und Kontrolle der Stimmung und des Antriebs, also essentiellen Eigenschaften zur Definition der individuellen Persönlichkeit.

Praktisch jede Studie zum olfaktorischen System zeigt eine Beteiligung des OFC (z.B.: Kobil und Kettenmann, 1999; Kettenmann et al., 1997; Levy et al., 1997; O'Doherty et al., 2000; Sobel et al., 1998b; Zald und Prado, 1997 etc.), da dieser eine überragende Rolle bei der Verarbeitung von Geruchsinformationen spielt. Auf diese Art und Weise lässt sich die erwartungsgemäß hohe Aktivierung erklären.

Interessanterweise scheint der OFC auch eine gewisse Rolle bei den Verhaltensveränderungen von M. Alzheimer – Patienten zu spielen, so beschrieben Van Hoesen et al. (2000) Ansammlungen von Neurofibrillen innerhalb spezifischer Areale des OFC, die hierfür verantwortlich sein könnten. Auch Porrino und Lyons (2000) berichten von Aktivität im OFC und Persönlichkeitsstörungen, hier aber im Zusammenhang mit Drogenabusus und Drogenentzug.

Eine Vielzahl weiterer Publikationen spricht vom OFC als eine Struktur, welche vermutlich Aufmerksamkeitsprozessen und der Emotionsregulation dient (Rauch et al. 1995; Lane et al. 1997; Rosen und Schulkin 1998; Tabert et al. 2001; Paquette et al. 2003).

### **Gyrus Cinguli (GC)**

Der Gyrus Cinguli ist eine wichtige Brücke zwischen Aufmerksamkeit und Emotion und bedeutend für die Selbstregulation und Anpassungsfähigkeit und ist bedeutend für die Bewertung von und die Reaktion auf verhaltenssignifikante externe Stimuli. Außerdem spielt er eine Rolle für selektive Aufmerksamkeitsprozesse. Der GC ist ein prominenter Gyrus auf der medialen Seite beider Hemisphären. Er befindet sich direkt über dem Corpus callosum und ist ein wichtiger Teil des limbischen Systems. Scheinbar dient der GC als eine Schnittstelle zwischen den Entscheidungsfindungsprozessen des Cortex frontalis, der emotionalen Funktion der Amygdala und bewegungskontrollierenden Hirnmechanismen

(Eccles, 1989). Es bestehen Verbindungen in beide Richtungen mit dem Rest des limbischen Systems und anderen Bereichen des frontalen Kortex. Diese Tatsache und seine anatomische Lokalisation legen nahe, dass es sich beim GC um ein emotionales Kontrollzentrum handelt (Haznedar et al., 2004). Es wirkt exzitatorisch auf die Emotionen und motiviertes Handeln im Allgemeinen.

Experimente mit Stimulation und Ablation des GC zeigten im emotionalen Erleben interessante Parallelen zu den Ergebnissen ähnlicher Versuche an der Amygdala und dem Septum.

Teile des GC haben laut Saxena und Brody (2004) Einfluss auf sexuelles Verhalten und weisen Verbindungen zum OCD (obsessive – compulsive disorder) auf. Es zeigt bei Versuchen mit an Waschzwang leidenden Personen starke Aktivität. Da es bewusste Emotionen registriert, deutet seine Erregung auf die unangenehmen Gefühle bei Zwangserkrankungen hin.

Abschließend lässt sich feststellen, dass eine Mehraktivierung des GC (Savic et al., 2000; Cerf – Ducastel und Murphy, 2001; Shiino et al., 1999; Weismann et al., 2001) ebenso wie des OFC während fMRT – Untersuchungen unter Gabe von Geruchstimuli eine erhöhte Aufmerksamkeit und die Aktivität emotionaler Zentren zur Folge hat. Zentren, welche in der Ätiologie verschiedener mentaler Erkrankungen, wie z.B. dem Morbus Alzheimer, Persönlichkeitsstörungen oder aber Zwangserkrankungen eine Rolle zu spielen scheinen. All diese Tatsachen sprechen nicht nur für die sehr enge Verbindung von Geruchssinn und Gefühlswelt, sondern auch für eine Beteiligung olfaktorisch relevanter Regelkreise bei psychiatrischen Erkrankungen.

### **Insula**

Die Insel ist ein etwas gebogenes, pyramidenförmiges Rindengebiet, welches durch die Capsula extrema vom Claustrum getrennt wird. Sie wird aufgrund ihrer Lokalisation erst in ihrer ganzen Ausdehnung sichtbar, wenn frontales, parietales und temporales Operculum entfernt worden sind. Der insuläre Kortex variiert vom normalen, 6 – schichtigen Isokortex bis zum 4 – schichtigen Allokokortex und wird daher als Mesokortex bezeichnet. Dieser ist fortlaufend mit dem ähnlich strukturierten Kortex der orbitofrontalen Region und des Temporallappens verbunden.

Aufgabe der Insula ist die Übertragung sensomotorischer Informationen in das limbische System, sowie die Verarbeitung von Informationen des Geschmacks – und Geruchssinnes und die Integration von Daten des autonomen Nervensystems. Es bestehen

außerdem Assoziationen zu viszerale Funktionen, so dass die Insula der Generation emotionaler und autonomer Effekte als Folge sensorischen Inputs dient (Morris, 2002). Dank ihrer vielfältigen und intensiven Verschaltung ist die Insula hervorragend für ihre integrativen Aufgaben ausgerüstet.

Insuläre Efferenzen und Afferenzen, entsendet bzw. erhält sie u. a. aus folgenden Regionen: Hypothalamus, präfrontaler und orbitofrontaler Kortex, Operculum, Gyrus cinguli, olfaktorischer Kortex und präpiriforme Areale sowie die Lobi parietalis et temporalis (Mufson und Mesulam, 1982), wobei viele dieser Verbindungen reziproker Natur sind.

Critchley et al. (2002) berichten von einer sehr engen Zusammenarbeit von Amygdala und Insula, bei der sich die Aufgaben beider nicht völlig trennen lassen. So wird im Modell der Emotion von James (1884) angenommen, dass die Amygdala Teil hat an der frühen Translation sensorischer Verarbeitungsprozesse in automatisierte emotionale Antworten und die Insula für den Transfer dieser Reaktionen in subjektive Emotionen verantwortlich ist.

Mit der Insula konnte mittels des fMRT eine weitere übergeordnete Schaltstelle rhinaler und emotionaler Verarbeitungsprozesse während der Geruchspertzeption dargestellt werden. Auch der Inselbereich ist bereits in zahlreichen Veröffentlichungen zum olfaktorischen System erwähnt worden (de Araujo et al., 2003; Bengtsson et al., 2001; Qureshy et al., 2000; Suzuki et al., 2001).

### **Cerebellum**

Bei dem Cerebellum handelt es sich um eine Hirnstruktur, welche mehr Neurone enthält, als der gesamte Rest des Gehirns (Williams und Herrup, 1988).

Die (vermuteten) Aufgaben des Kleinhirns sind vielgestalt und betreffen in erster Linie die Motorik (Ito, 1984; Thach et al., 1992). Neben den klassischen Aufgaben der Koordination von Bewegungen liegt mittlerweile eine große Anzahl experimenteller Daten vor, die belegen, dass das Kleinhirn in motorische Lernaufgaben eingebunden ist (Lisberger, 1988; Lisberger et al., 1994).

Disikutiert werden aber auch kognitive Komponenten (Ioannides und Fenwick, 2004; Allen und Courchesne, 2003; Andreasen et al. 1999; Muller et al., 1998), allerdings ist die experimentelle Abfrage kognitiver Leistungen üblicherweise an motorische Aufgaben gekoppelt, weshalb sich der eindeutige funktionelle Nachweis dazu schwierig gestaltet.

Des Weiteren gibt es Arbeiten, die dem Cerebellum Aufgaben bei zusätzlichen Prozessen wie der taktilen Diskrimination (Gao et al., 1996) oder der Aufmerksamkeit (Allen et al., 1997) zuordnen.

Neben cerebellären Funktionen bei visuellen und auditorischen Aufgaben, die bereits mehrfach erwähnt wurden (Bloedel, 1973, Stein und Glickstein, 1992; Huang und Liu, 1991), existieren auch einige fMRT – Studien, die eine Aktivierung des Kleinhirns bei olfaktorischen Prozessen zeigen (Yousem et al., 1997; Sobel et al., 1997; Sobel et al., 1998a); Savic et al., 2000; Ferdon und Murphy, 2003). Es wird vermutet, dass diese Mehraktivierung dem Akt des Schnüffeln bei der Applikation von Geruchsstoffen zu verdanken ist, welcher eine wichtige Rolle, nicht nur für den Transport des Duftstoffes (Hahn et al., 1994), sondern auch für die neuronale Aktivität im primären olfaktorischen Kortex des Menschen (Sobel et al., 1998b) hat. Sobel nimmt an, dass das Cerebellum olfaktorische Informationen zur Modulation des Schnüffeln erhält, was wiederum den weiteren olfaktorischen Input beeinflusst.

Ferdon et al. (2003) vermuten jedoch einen größeren Einfluss des Kleinhirns auf olfaktorische Prozesse, da es ihnen in ihrer fMRT – Studie gelungen ist, cerebelläre Aktivität nachzuweisen, obwohl auf aktives Schnüffeln verzichtet wurde.

Ein weiterer interessanter Umstand bezüglich der Rolle des Cerebellums beim Riechen ist die Tatsache, dass bei einigen Krankheitsbildern häufig Assoziationen von cerebellären Schäden und olfaktorischen Defiziten nachgewiesen wurden. An dieser Stelle sind u. a. auch Krankheiten wie der M. Alzheimer (olfaktorische Defizite (OD): Moberg et al., 1987; Doty et al., 1991; Serby et al., 1991; cerebelläre Schäden (CS): Joachim et al., 1989) oder die Schizophrenie (OD: Kopala et al., 1994; CS: Taylor, 1991) zu nennen.

So bleibt das gesamte Ausmaß der Funktionen des Cerebellums, sowohl im Allgemeinen, als auch bezogen auf olfaktorische Verarbeitungsprozesse weiterhin ungeklärt, aber kontrovers diskutiert.

### **Gyrus temporalis superior (STG)**

Der Lobus temporalis dient als semantisches und episodisches Gedächtnis („Was“), in ihm befinden sich die Hauptareale für Audition und Sprache, die Heschlschen Querwindungen und das Wernicke Areal, aber auch ein Teil des Gedächtnisnetzwerkes mit unterschiedlichen Funktionen.

Der im Temporallappen gelegene Gyrus temporalis superior ist an einer Reihe von Aufgaben beteiligt. Er ist anatomischer Sitz von funktionell relevanten Zentren der Sprachorganisation und der Verarbeitung akustischer Reize. Durch temporo – limbische und neocorticale Assoziationsfaserbündel ist er außerdem eng in das heteromodale (polymodale) assoziative kortikale Netzwerk eingebunden.

Smith et al. (2004) diskutieren temporale Bereiche als einen Teil des Speichernetzwerkes verbaler Informationen, des Weiteren kommt es hier zum Zusammenlaufen von visueller Perzeption, Speicherung und Vorstellung von Objekten. Auch bei Prozessen der Aufmerksamkeit scheint dieses Areal eine Rolle zu spielen, so fanden z.B. Pardo et al. (1990) bei Aufgaben, die ein kontinuierlich hohes Aktivierungsniveau erfordern, eine höhere cerebrale Durchblutung in diesem Bereich.

Die assoziativen Gebiete des Temporallappens verarbeiten multimodale sensorische Afferenzen aus dem auditorischen, somatosensorischen und visuellen Assoziationskortex, und nehmen Verbindung auf mit assoziativen Kortexgebieten des Frontalhirns, dem ventromedialen Temporallappen, assoziativen Kortexgebieten des Parietalhirns und den Basalganglien. Die posterioren (an das Okzipitalhirn grenzenden) Teile des Temporalhirns verarbeiten visuelle Informationen. Diese werden zur Objekterkennung mit bereits gespeicherten Konstrukten (z.B. geometrische Formen, Gesichtszüge) verglichen. Durch Verbindungen mit dem ventromedialen Temporalhirn werden gesehenen Objekten emotionale Werte, wie Zuwendung oder Gefahr zugeordnet.

Aufgrund seiner vielfältigen Funktionen auf kognitiver, assoziativer und sensorischer Ebene wurde der superiore Gyrus temporalis bereits im Zusammenhang mit psychiatrischen Krankheitsbildern untersucht, so beschrieb Shenton 1992 in einer Studie zur Rolle des STG bei Schizophrenie, von einer linksseitige Reduktion des posterioren STG, welche mit auditorischen Halluzinationen bzw. formalen Denkstörungen in Zusammenhang gebracht werden konnte. Ein Ergebnis, das Marcuse (2004) zu verifizieren versuchte, jedoch ohne Erfolg.

Bartenstein et al. (1997) hingegen, fanden bei Alzheimerpatienten Abnormalitäten des cerebralen Perfusionsmusters (rCBF) im Bereich des temporoparietalen Kortex beidseits, wobei die rCBF-Reduktion dabei eine deutliche Korrelation mit Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigte.

Auch im Rahmen einiger fMRT – Studien zur Untersuchung des olfaktorischen Systems ist der der Gyrus temporalis superior auffällig geworden (Suzuki et al., 2001; Royet et al., 2003; Henkin und Levy, 2001). Henkin und Levy diskutieren diese temporalen Aktivierungen als Teil des äußerst komplexen neurologischen Schaltkreises zur Verarbeitung des olfaktorischen Inputs. Eine Aktivierung des STG während einer Geruchstimulation mag auch Folge einer durch den Geruch hervorgerufenen gedanklichen oder bildlichen Assoziation oder Erinnerung sein. Immerhin werden Gedanken verbalisiert, was wiederum in den

sprachrelevanten Arealen des Temporallappens geschieht, so wäre eine gesteigerte Aktivität in diesen Bereichen nicht verwunderlich.

### **Lobus parietalis inferior/ Gyrus supramarginalis**

Der Parietal – oder auch Scheitellappen, wird durch die "Rolandische Furche" vom weiter rostral im Gehirn sitzenden Frontallappen abgegrenzt. Nach hinten fügt sich der Okzipitallappen an und nach unten der Temporallappen. Der Scheitellappen ist im Wesentlichen verantwortlich für das Fühlen von Körperempfindungen (Somatosensorik), Lesen, Rechnen und Objekterkennung, dient aber auch als sensomotorisches Interface (Mattingley et al., 1998).

Der Lobus parietalis inferior, oft auch als Cortex parietalis posterior bezeichnet, entspricht in etwa den Arealen 39 und 40 nach Brodmann. Er ist Teil des heteromodalen assoziativen Kortex, also der Regionen, welche übergeordnete kortikale Schaltkreise bilden, die Informationen von den primären motorischen und sensorischen Arealen, sowie anderen uni – und polymodalen, assoziativen Kortexbereichen, empfangen und verarbeiten. Außerdem besitzt der Lobus parietalis inferior intensive Verbindungen zum limbischen System und dem Hypothalamus und ist neben dem System des Locus coeruleus, dem Frontallappen und dem pulvinaren Teil des Thalamus auch an der Aufrechterhaltung der zentralnervösen Aktivierung maßgeblich beteiligt (Posner und Petersen, 1990).

Clower et al. (2001) beschrieben einen Kontakt des Lobus parietalis inferior mit occipitalen Sehrindenfeldern, Cerebellum und Hippocampus. Die parietalen visuellen Felder dienen hierbei u. a. visuellen Assoziations- und Integrationsprozessen

Auch olfaktorische Informationen scheinen dem Lobus parietalis über seine vielen Afferenzen zuzufließen. So stellten Savic und Berglund (2004) bei einer PET – Untersuchung zur passiven Wahrnehmung von Gerüchen und ihrer semantischen Verarbeitung, neben den bereits erwähnten Strukturen auch eine Aktivierung des Lobus parietalis fest. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass durch den Geruch von bekannten Düften, dass zusätzlich zum olfaktorischen Kortex, auch spezielle cerebrale Verschaltungen zu Teilen von sprach – und gedächtnisrelevanten Arealen aktiviert werden.

Dade et al. (2001) untersuchten, ebenfalls mittels PET, das olfaktorische Arbeitsgedächtnis und fanden hier neben der erwarteten Aktivierung des frontalen Kortex, wie sie bereits beim auditorischen und visuellen Arbeitsgedächtnis nachgewiesen wurde, auch eine verstärkte Aktivität des Lobus parietalis inferior (BA 40).



Auch mit Hilfe von fMRT – Messungen konnte eine Beteiligung des Cortex parietalis posterior an der Verarbeitung olfaktorischer Reize nachgewiesen werden. Small et al. (2004) zeigten in ihrer Studie zur neuralen Integration von Geruch und Geschmack eine Aktivierung von anteriorem Cingulum, der Insula bis in den orbitofrontalen Kortex (OFC), dem frontalen Operculum, dem präfrontalen Kortex und dem Cortex parietalis posterior.

Ähnlich dem Temporal – lassen sich auch beim Parietallappen Zusammenhänge mit psychiatrischen Krankheiten finden, zumal er ebenfalls als Integrationsstelle für viele einlaufende Informationen dient und eine wichtige Rolle für Prozesse spielt, die bei mentalen Erkrankungen häufig gestört sind.

Es bestehen Vermutungen, welche darauf hindeuten, dass einige der neuropsychologischen Defizite der Schizophrenie mit Dysfunktionen des Parietallappens vergesellschaftet sind.

Diese Abweichungen vom Normalbefund werden begleitet von Problemen in Aufmerksamkeit, Perzeption, Affektwahrnehmung und bildlich – räumlicher Verarbeitung. Aufgaben, die vom Lobus parietalis inferior als Bestandteil eines Knotenpunktes mit anderen Regionen und besonders Bereichen des Frontalhirns erfüllt werden.

Laut Bartenstein et al. (1997) ist auch beim M. Alzheimer der Lobus parietalis betroffen, hier wurden signifikante Korrelationen zwischen linkstemporalen Perfusionsdefiziten und der sprachlichen Leistung, sowie zwischen der Beeinträchtigung von praktischen Handlungsabläufen und Perfusionsdefiziten des rechts parietalen Kortex gefunden.

Da der Gyrus supramarginalis neben dem Gyrus angularis an der Bildung des Lobus parietalis inferior beteiligt ist, soll er an dieser Stelle erwähnt werden. Auch er dient der Integration und Verarbeitung vielfältiger sensorischer Signale und ist Teil des Wernicke Areals. Cerf – Ducastel und Murphy (2001), Weismann et al. (2001) und Fulbright et al. (1998) fiel der Gyrus supramarginalis im Zuge von fMRT – Messungen des menschlichen Riechprozesses bereits auf, wobei Weismann et al. (2001) assoziative Prozesse, ausgelöst durch die Geruchsstimuli, als Ursache für diese Aktivierungen ansehen.

### **Gyrus postcentralis**

Der Gyrus postcentralis ist ein Bereich der Großhirnrinde, welcher sich hinter dem Sulcus centralis befindet und zum vordersten Teil des Lobus parietalis gehört. Hier befinden sich die primären somatosensiblen Rindenfelder (Areae 1,2,3 nach Brodmann), die somatotop gegliedert sind. Ihre Aufgabe ist die bewusste Wahrnehmung von Sinnesempfindungen, daher

werden sie auch als Körperfühlsphäre bezeichnet. Hier ist der Projektionsort für die an der gegenseitigen Körperhälfte ausgelösten Impulse des Sinnessystems für Sensibilität, d.h. für proprio – und exterozeptive Afferenzen nach deren Umschaltung im Thalamus. Da die olfaktorischen Informationen ungleich aller anderen sensorischen Afferenzen nicht über den Thalamus ihren Weg ins menschliche Bewusstsein finden, scheint hier eine Beteiligung des Gyrus postcentralis an der Geruchsverarbeitung unwahrscheinlich. Dennoch ist es verschiedenen Forschungsgruppen gelungen, eine Aktivierung gerade dieser Region nachzuweisen (Suzuki et al., 2000; Yousem et al., 1999; Sobel et al., 1998a). Dieser Bereich wird mit gustatorischen Sensationen in Beziehung gebracht, was zeigt, dass auch Areale, welche der Bearbeitung geschmacklicher Informationen dienen an olfaktorischen Verarbeitungsprozessen teilzuhaben scheinen.

### **Gyrus präcentralis/ Lobus paracentralis**

Die motorische Großhirnrinde, der Bereich des Kortex, welcher sich vor dem Sulcus centralis befindet und den hintersten Abschnitt des Lobus frontalis bildet, wird als Gyrus präcentralis bezeichnet. Hier liegt das somatotop gegliederte primäre motorische Rindenfeld, welches dem Areal 4 nach Brodmann entspricht und mit auffällig großen Pyramidenzellen, die zur willkürlichen Steuerung der Skelettmuskulatur dienen, ausgerüstet ist. Die höheren Prozesse der Bewegungssteuerung, die einen graduellen Übergang zu perzeptiven und kognitiven Prozessen aufweisen, werden hier durch ein hierarchisch organisiertes System realisiert, welches kortikale, subkortikale und cerebelläre Strukturen umfasst. Letzten Endes konvergiert die Aktivität all dieser Strukturen auf den Motoneuronen, deren Axone auf die Muskelfasern projizieren. Diese Region, welcher ausschließlich motorische Funktionen zugeordnet werden, ist aus eben diesem Grund vermutlich nicht weiter an der Geruchspertzeption beteiligt, höchstens, ähnlich dem Cerebellum, durch eine motorische Koordination des Schnüffeln. Die Aktivierung in diesem Bereich hat vermutlich mit dem Umstand zu tun, dass die Versuchspersonen während der Messung eine Taste betätigt haben. Dies geschah stets mit dem Beginn der Geruchswahrnehmung und wurde immer mit der rechten Hand durchgeführt, was auch die ausschließlich links – unilaterale Aktivierung erklärt. Dabei ist diese Methodik in Verbindung mit fMRT – Untersuchungen des olfaktorischen Systems durchaus üblich (Suzuki et al. 2001; Sobel et al., 1997; 2000; Gottfried et al., 2002) . Schon Poellinger et al. (2001) stellte dies fest und bemühte sich darum die olfaktorisch induzierten Erregungsmuster von denen der motorischen Aktivierungen abzugrenzen, indem er ein Paradigma ohne Stimulation des Geruchssinnes aber der Anweisung eine Taste zu drücken, absolvierte. Das

Ergebnis dieses Versuches war, dass die Hauptaktivierung im primären Motorkortex, dem Putamen, dem Nucleus caudatus und supplementären motorischen Arealen lag.

Während komplexer unilateraler Fingerbewegungen (Roland et al., 1982) und im Rahmen einer fMRT – Untersuchung der Zeichensprache (Levanen et al., 2001) ist Literaturangaben zufolge auch eine Aktivierung des Lobus paracentralis gefunden worden, ebenso wie bei somatosensorischer Stimulation (Forss et al., 1996).

Im Rahmen unserer Studie bleibt die funktionelle Relevanz dieser Aktivierungen ungeklärt, es lassen sich ebenfalls nur Vermutungen anstellen, zumal dieses Areal in olfaktorischen Studien bisher nicht augenscheinlich wurde. Am wahrscheinlichsten ist hier wohl die Annahme, dass diese Aktivierung im Rahmen der Aktivität des Gyrus präcentralis durch das Drücken der Taste hervorgerufen wurde.

## **Operculum**

Das Operculum der Insula bezeichnet die Teile des cerebralen Kortex, welche von oben und unten den Insellappen überlappen und damit die Lippen des Sulcus lateralis bilden. Gleichzeitig werden sie von den Rami des Sulcus lateralis getrennt und in frontales, frontoparietales und temporales Operculum geteilt.

Es bestehen gemeinsam mit dem unteren Ende des Gyrus prä – und postcentralis intensive Verschaltungen zur Pars orbitalis, triangularis und opercularis des Gyrus frontalis inferior, sowie zum Lobus parietalis inferior.

Ein bekannter Teil des Operculums ist das Broca – Areal, welches für die Sprachproduktion von Bedeutung ist. Neuropsychologische Läsionsstudien sowie moderne bildgebende Verfahren (PET, fMRT) beschreiben den perisylvischen Kortex der linken Hirnhälfte als neuroanatomisches Substrat der primären Sprachfunktionen. Dennoch ist diese Region auch für weitere Aufgaben zuständig, neben Beziehungen zur bildlichen Vorstellung und zum visuellen Arbeitgedächtnis (Roland et al., 1998), werden exekutive Funktionen wie die Fähigkeit zur Reaktionsunterdrückung mit zunehmender Aktivierung im linken frontalen Operculum und dem rechten anterioren Cingulum zusammengebracht (Bench et al., 1993). Auch die Antwortinitiierung (Audenaert et al., 2000) und Abrufprozesse hinsichtlich der Gedächtnisleistung (Rugg et al., 1999; Nyberg et al., 1996) scheinen im Zusammenhang mit Verarbeitungsprozessen in diesem Bereich zu stehen. In Coulls fMRT – Studie (2004) stellte sich heraus, dass das frontale Operculum eine entscheidende Rolle in multifaktoriellen Interaktionen von Zeit und Aufmerksamkeit zu spielen scheint.

Hinsichtlich seiner Beteiligung an der Verarbeitung von Informationen des Geruchssinnes traten perisylviane Strukturen wie das frontale Operculum auch schon mehrfach in Erscheinung. So zeigten neben Yousem et al. (1999), Henkin und Levy (2002), sowie Rolls et al. (2003) auch de Araujo et al. (2003) eine Mehraktivierung des Operculums unter olfaktorischer Stimulation. Henkin und Levy (2002) werten diese Aktivierung als Zeichen für die komplexe Verschaltung des Geruchssinnes mit sekundären, assoziativen Arealen.

### **Anteriores Cingulum (AC)**

Da es sich beim Cingulum anterior um eine Teilstruktur des Gyrus Cinguli handelt und es zahlreiche Parallelen zwischen beiden gibt, soll das AC nur kurz besprochen werden. Es ist ebenfalls gemeinsam mit dem OFC vermutlich für die Emotionsregulation von Bedeutung (Shin et al., 2001; Bush et al., 1999; Whalen et al., 1998). Des Weiteren scheint das AC, neben anderen limbischen Strukturen eine Rolle bei emotionsbezogenen Bewegungen, wie z.B. dem Lächeln (Damasio, 1994) oder dem Sozialverhalten zu haben.

Laut Guyton (1996) bestehen Verbindungen zwischen dem AC, dem präfrontalen Kortex und subkortikalen Strukturen des limbischen Systems, wodurch es in der Lage ist die Wutzentren des Septums und Hypothalamuses von dem inhibitorischen präfrontalen Einfluss zu befreien. Wie schon der GC, besitzt auch das AC über den Hypothalamus eine enge Bindung an das autonome Nervensystem. Außerdem wird ein Zusammenhang des AC mit Prozessen der Konzentration, Motivation und Aufmerksamkeit, sowie der Überwachung von Konflikten vermutet (Cohen et al., 2001). Aus diesen Gründen kann die Aktivierung dieses Bereiches während einer Stimulation des Geruchssinnes durchaus über die intensiven Verbindungen zum limbischen System erklärt werden.

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung der oft nachweisbaren Aktivierung in diesem Bereich (Rolls et al., 2003; de Araujo et al., 2003; Savic et al. 2002; Savic und Berglund, 2004) ist die Tatsache, dass das AC als ein Zentrum für episodisches, deklaratives Lernen und das Gedächtnis diskutiert wird und daher die dargebotenen Stimuli mit ähnlichen Erinnerungen assoziiert, wobei der Amygdala bei der Konsolidierung dieser Erinnerungen ein modellierender Einfluss zugeschrieben wird.

### **Thalamus**

Der Thalamus ist eine subkortikale Struktur des Zwischenhirns, die als eine Art Relaisstation sensorische Informationen der Peripherie empfängt und integriert. Hier findet der letzte „pit

stop“ der Afferenzen aller sensorischen Systeme mit Ausnahme des Geruchssinnes statt, bevor diese zum Kortex weitergeleitet werden. Aus diesem Grund spricht man vom Thalamus auch als „Tor zum Bewusstsein“. Des Weiteren erhalten die verschiedenen Thalamuskern Input von den Basalganglien, cerebellären oder limbischen Regionen.

Der Thalamus befindet sich unterhalb des Nucleus caudatus und dem Fornix, sowie medial des Linsenkerns (Nucleus lentiformis). Er besteht aus zwei Körpern, von denen sich jeweils einer rechts und links des Medians des Cerebrums befinden. Verbunden sind beide durch die Massa intermedia.

Neben seiner Funktion als sensorisches Relais nimmt der Thalamus auch Aufgaben der motorischen Kontrolle wahr. Zusätzlich kommen viszerale Informationen im Thalamus an, wo sie zu assoziativen Kortexarealen wie insulären Kortex, Amygdala und Gyrus cinguli (Berendse und Groenewegen, 1991; Sadikot et al., 1990) weiterverschaltet werden, was wiederum Einfluss auf die emotionale Komponente des Schmerzes und autonome Adaptionsvorgänge haben kann (Melzack, 1982).

Poellinger et al. (2001), Sobel et al. (1997) und Suzuki et al. (2001) konnten eine Aktivierung des Thalamus mit Hilfe von fMRT – Messungen unter Applikation von Geruchsreizen darstellen, was eine Teilnahme des Thalamus am komplexen Zusammenspiel verschiedenster kortikaler und subkortikaler Strukturen nahe legt.

### **Piriformer Kortex**

Suzuki et al. (2001) sprechen von intensiven Verschaltungen zwischen dem temporalen präpiriformen Kortex und dem Thalamus. Der piriforme und präpiriforme Kortex gehört bekanntlich zum primären olfaktorischen Kortex (Nolte, 1999; Price, 1990), dessen größten Teil er ausmacht. Dennoch ist es weder Suzuki et al. (2001) noch in dieser Studie gelungen eine Aktivierung dieses Bereiches nachzuweisen. Obwohl es sich beim piriformen Kortex um einen Teil des primären olfaktorischen Kortex handelt, dem sekundäre Strukturen in einer hierarchischen Ordnung unterstehen, lässt sich keine konstante Aktivierung infolge einer initialen sensorischen Verarbeitung nachweisen. In einigen Studien wird von klarer piriformer Aktivität berichtet (Kobal und Kettenmann, 1999; Levy und Henkin, 1999; Zatorre et al., 1992), während andere nur schwache Aktivität finden (Zald und Prado, 1997) und es wieder anderen gar nicht gelingt eine Mehraktivität des piriformen Kortex nachzuweisen (O'Doherty et al., 2000; Yousem et al., 1999), trotz gleichzeitig stabiler Signale aus orbitofrontalen Regionen.

Ähnlich ist es auch uns ergangen, zwar konnte eine Mehraktivität des OFC oder des laut Suzuki et al. (2001) so eng an den piriformen Kortex gebundenen Thalamus festgestellt werden, nicht jedoch im piriformen Kortex.

Hierfür werden Suszeptibilitätsartefakte verantwortlich gemacht, die sich im Zuge der Messung nicht vermeiden ließen und so einen Signalverlust des EPI – BOLD Kontrastes verursachten (Lösungsansätze zur Vermeidung dieses Problems sind bereits in Kapitel 4.2 besprochen worden). Auf der anderen Seite scheint die Funktion des piriformen Kortex über die einer simplen Relaisstation hinauszugehen, zumal Sobel et al. (1998b) davon sprechen, dass der piriforme Kortex auf einen „schnüffelbezogenen“, somatosensorischen Input angewiesen ist. Wie dem auch sei, es bedarf diesbezüglich weiterer Untersuchungen, welche auch andere Faktoren zur Erklärung der piriformen Antwortmuster mit einbeziehen, um den Versuchsaufbau weiter optimieren zu können.

#### 4.3.1 Areale sporadischer Erregung

Im Rahmen der Analysen der Einzelpersonen, sind weitere Areale aufgefallen, welche auch in der Literatur mehrfach erwähnt werden und enge Verbindungen zum olfaktorischen System aufweisen. Dennoch stellen sich die Erregungsmuster dieser Bereiche als sehr inkonsistent und wechselhaft dar, weshalb sie an dieser Stelle gesondert behandelt werden sollen.

#### **Amygdala**

Der amygdaloide Kortex, auch Amygdala genannt, ist im Temporallappen gelegen und stellt einen Bestandteil des limbischen Systems dar. Die Amygdala besteht aus circa 10 Kerngebieten, welche einen verschiedenen In – und Output und damit unterschiedliche Funktionen besitzen. Sie steuert sowohl angeborene, als auch erworbene emotionale Antwortmechanismen, sowie bewusste und unbewusste Emotionen. Durch intensive Verbindungen dieser Struktur zum autonomen Nervensystem (Sympathikus/Parasympathikus) und Hypothalamus (endokrines System), werden die autonomen Expressionen emotionaler Zustände vermittelt (Kelly und Dodd, 1991). Der Einfluss der Amygdala auf das bewusste Fühlen entsteht durch Verschaltungen mit dem Gyrus cinguli und präfrontalen Bereichen. Laut Klüver und Bucy (1939) dient die Amygdala der Dekodierung der emotionalen Bedeutung eines Reizes, so dass nach einer Amygdalektomie eine gefühlsmäßige Wertung eines Stimulus als positiv oder negativ nicht mehr möglich ist,

ängstliches oder wütendes Geschrei würde so für die betreffende Person unverständlich werden.

Durch seine enge Beziehung zu Gedächtnis, Aufmerksamkeits – und Emotionszentren, konnte eine Beteiligung der Amygdala am Riechvorgang bereits mehrfach nachgewiesen werden (Carter, 1998; Cerf – Ducastel und Murphy, 2001; Gottfried et al., 2002; Zald und Prado, 2000)

Dennoch stellte sich in unserer Arbeit die Aktivierung der Amygdala als sehr inkonsistent dar, in lediglich drei von acht Probanden gelang es eine Erregung der Amygdala nachzuweisen, weshalb auch keine vermehrte Aktivität dieses Areals in der Gruppenanalyse zu finden war. Dies kann Folge des Umstandes sein, dass in unserer Studie ein 1,5 T – Scanner Verwendung fand. Zumal Merboldt bereits 2001 Zweifel äußerte, hinsichtlich der technischen Realisierbarkeit einer funktionellen magnetresonanztomographischen Darstellung der Amygdala mit einem Scanner, welcher eine Magnetfeldstärke von weniger als 2 Tesla besitzt. Wieder werden Feldinhomogenitäten hierfür verantwortlich gemacht. Robinson et al. (2004) liefern mit einem 3T – Gerät und einer Matrixgröße von 128 x 128 eine vielversprechende Alternative, mit der eine Abbildung der Amygdala möglich gemacht werden soll.

### **Hippocampus**

Auch bei dieser Struktur ließ sich keine stabile Aktivierung feststellen, ein positives Signal war nur gelegentlich zu finden. Beim Hippocampus handelt es sich um eine kortikale Struktur, die ebenso wie die Amygdala Teil des Temporallappens ist. Überhaupt gibt es zahlreiche funktionelle Gemeinsamkeiten zwischen Amygdala und Hippocampus. Beide zählen zu den paralimbischen Arealen und sind somit Teil des limbischen Systems, mit Aufgaben im emotionalen Bereich und hinsichtlich des Gedächtnisses und des Verhaltens. Aus diesem Grund ist der Hippocampus auch im Zusammenhang mit dem M. Alzheimer untersucht worden. Hier wurde festgestellt, dass der Hippocampus eine der ersten Regionen des menschlichen Gehirns ist, welche unter den Folgen dieser Krankheit leidet, was die bekannten Störungen der Merkfähigkeit und Orientierung zur Folge hat.

Die vielen Parallelen zur Amygdala und die engen Verbindungen zu Bereichen, die nachgewiesenermaßen an der menschlichen Geruchspitze teilhaben, legen die Vermutung nahe, dass auch der Hippocampus bei diesen Prozessen eine Rolle spielt. So ist es beispielsweise Murphy et al. (2003) gelungen eine direkte Beziehung zwischen volumenmetrischen Messungen des Hippocampus, der Amygdala und parahippocampaler

Areale und psychophysikalischen Untersuchungen der verminderten Geruchsperformance bei M. Alzheimerpatienten herzustellen.

Auch wenn es im Rahmen unserer Studie nicht gelungen ist, eine stabile Mehraktivierung des Hippocampus nachzuweisen, ist dies doch anderen Forschungsgruppen, wie Zald und Prado (2000) und Poellinger et al. (2001) geglückt. Jedoch ist hier anzumerken, dass es sich bei der Arbeit von Zald und Prado um eine PET – Studie handelt und Poellinger et al. ein 3T – Gerät für die fMRT – Messung nutzten.

### **Precuneus**

Der Precuneus ist Teil des medialen parietalen Kortex und dient laut Kjaer et al. (2001) als polymodaler sensorischer Kortex, welcher neben perzeptorischen auch exekutive Funktionen bei visueller und verbaler Aufmerksamkeit wahrnimmt. Diese Struktur wird häufig mit dem visuellen Vorstellungsvermögen und dem episodischen Gedächtnis in Verbindung gebracht und in diesem Zusammenhang mit dem Abruf von konkreten, vorstellbaren Paarassoziationen (Fletcher et al., 1995). Des Weiteren wird diese Region zusammen mit dem präfrontalen Kortex als Teil eines Netzwerkes für den Abruf auditorischen oder visuellen Materials angesehen (Krause et al., 1999).

Im Rahmen einiger Studien ist auch eine Erregung dieses Areales bei olfaktorischer Reizung gefunden worden (Weismann et al., 2001; Yousem et al., 1997) und dort als Folge semantischer Verarbeitungsprozesse und somatosensorischer Stimulation erklärt. Betrachtet man die Literatur zur Funktion des Precuneus, lässt sich auch ein Bezug zu visuellen Assoziationen und Erinnerungen infolge der Erregung des Geruchssinnes vermuten.

### **Gyrus fusiformis und Gyrus lingualis**

Der Gyrus fusiformis gehört zum Temporallappen und ist auch als (diskontinuierlicher) Gyrus occipitotemporalis bekannt. Es besteht noch immer Uneinigkeit über die Funktionen dieses Areals, doch herrscht ein relativer Konsens darüber, dass er eine wichtige Rolle bei Wiedererkennungsprozessen spielt, besonders wenn diese visueller Natur sind, wie z. B. der Erkennung von Gesichtern (Kanwisher et al., 1997). Der Gyrus fusiformis ist außerdem an der Affektverarbeitung beteiligt. Bei der Schizophrenie sollen Veränderungen des Gyrus fusiformis für Defizite bei der visuellen Verarbeitung von Gesichtern eine Rolle spielen.

Der Gyrus lingualis wiederum, ist Bestandteil des Occipitallappens, von wo aus er sich bis zum Temporallappen ausstreckt. Auch er dient visuellen Verarbeitungsprozessen, ihm



scheint eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Träumen zuzukommen, da Schlaganfälle in diesem Bereich zum Verlust der Fähigkeit zu Träumen führen können.

Obwohl Qureshy et al. (2000) ebenfalls eine Aktivierung im Bereich des Occipitallappens entdeckten, bleibt dies doch mehr oder minder ein Einzelfall. Ein Zusammenhang mit dem olfaktorischen System ist dem Autor nicht bekannt. Da auch diese Regionen nur sporadische Aktivierungen bei den Einzelanalysen zeigten und in der Gruppenauswertung stumm blieben, scheinen sie bei olfaktorischer Stimulation lediglich an instabilen assoziativen Prozessen teilzuhaben.

Rekapitulierend betrachtet, unterscheiden sich die Aktivierungsmuster gar nicht oder nur sehr gering von denen verschiedenster anderer Publikationen (Weismann et al. 2001; Savic und Gulyas 2000; Qureshy et al. 2000; Suzuki et al., 2001 etc.) Sie weisen nahezu identische Ergebnisse bezüglich der aktivierten Areale auf. Sicherlich gibt es Unterschiede zu der einen oder anderen Studie, doch betrachtet man die Literatur in ihrer Gesamtheit kann man immer wieder eine gewisse Inkonsistenz in den Aktivierungsmustern feststellen.

Erklärungsmöglichkeiten für die größeren oder kleineren Diskrepanzen bezüglich der Ausdehnung und Lokalisierung des aktivierten Gewebes können die Verwendung diverser Techniken (PET, fMRT), unterschiedlicher Geruchsstimuli (angenehme, unangenehme Düfte), verschiedener Dosierungen und Applikationsmodi sein. So berichteten Sobel et al. (1997) von einer stärkeren Aktivierung nach Gabe von unangenehmen Gerüchen. Des Weiteren hängen die Ergebnisse vom Alter der Versuchspersonen (Yousem et al., 1999) ab, da mit steigendem Alter eine Verringerung der allgemeinen Wahrnehmung verbunden ist (Korobeynikov, 2002). Unterschiede können aber auch entstehen je nachdem ob man die Probanden aktiv oder passiv riechen lässt, Sobel et al. (1998a) zeigten hier verschiedene Aktivierungsmuster im OFC beim Vergleich von aktivem Schnüffeln und passiver Geruchswahrnehmung.

Ein weiterer relevanter Ansatzpunkt, um die gelegentlich fehlende Homogenität in der Literatur hinsichtlich der cerebralen Aktivierungen zu erklären, ist die Tatsache, der sehr engen Verknüpfung des olfaktorischen mit dem limbischen System. Die hieraus entstehende Verbindung von Riechen, Fühlen und Erinnern, bewirkt durch die einzelnen, ganz individuellen Assoziationen, die ein jeder im Moment der Geruchswahrnehmung hat, mehr oder minder ausgeprägte Unterschiede im Verarbeiten dieses Sinneseindrucks. Letztendlich ist der Geruch, ähnlich dem Geschmack, bekanntlich sehr subjektiver Natur.

Auch die verschiedenen anatomischen Besonderheiten der Probanden müssen berücksichtigt werden, so ist das Gehirn eines jeden verschieden, was besonders für die sekundären und tertiären Areale gilt, welche vorzugsweise assoziative Aufgaben wahrnehmen, die in den meisten Fällen zudem noch im Dunkeln liegen. Abgesehen von Kardinalstrukturen wie Gyrus prä – und postcentralis, Sulcus lateralis etc. sind die Gyri und Sulci jedes Menschen, ähnlich dem Fingerabdruck, sehr verschieden. Ein solch hohes Maß an Individualität lässt sich nur schwer in die fMRT – Auswertung einkalkulieren.

Probleme in der Akquisition der fMRT - Daten infolge von Inhomogenitäten des Magnetfeldes, entstanden durch die Anatomie des Craniums gilt es ebenfalls zu beachten, da auch sie Einfluss auf die Ergebnisse der Messung haben.

Insgesamt jedoch lässt sich behaupten, dass der hier genutzte experimentelle Aufbau ganz ähnliche Ergebnisse hervorgebracht hat, wie bisher veröffentlichte Arbeiten, was wiederum für die Funktionstüchtigkeit und Reliabilität dieser, unserer Studie spricht.

Ein zusätzlicher, interessanter Punkt, welcher auch für die Zuverlässigkeit unserer Messmethodik spricht, ist der Umstand, dass der Proband, welcher während der Messung unter einer schnupfenbedingten Hyposmie litt, die gleichen Reaktionszeiten und auch die selben Aktivierungsmuster zeigte wie die übrigen Versuchspersonen. Insofern er den Geruch wahrnahm, waren seinen Reaktionszeiten und auch die Standardabweichung mit denen der anderen Probanden vergleichbar, ebenso wie seine kortikale Aktivität. Der einzige Unterschied bestand darin, dass die Aktivierung in seinem Fall deutlich schwächer ausgeprägt war, was daher rühren kann, dass er nur knapp die Hälfte der applizierten Geruchsstimuli wahrgenommen hat. Da die Versuchsbedingungen während der fMRT – Messung bei allen Versuchspersonen konstant gehalten wurden, scheinen unsere Ergebnisse nicht von einer gesteigerten Aufmerksamkeit oder anderer Variablen herzurühren, sondern durch die olfaktorischen Stimulationen bedingt zu sein, was die Funktionstauglichkeit unseres Versuchsaufbaus weiter verifizieren würde.

#### **4.4 Schlussfolgerung und klinischer Ausblick**

Obwohl der Geruchssinn häufig für unbedeutend gehalten wird, stellen olfaktorische Dysfunktionen für den Menschen eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Zumal olfaktorischen Signale nicht nur für die Nahrungsaufnahme oder vielmehr den Genuss hierbei verantwortlich sind, sondern auch affektive Zustände und die Aufmerksamkeit beeinflussen und emotionale Erinnerungen abrufen oder verändern können.

Die zentrale Verarbeitung und Kognition des menschlichen Geruchssinnes zu entschlüsseln ist eine große Herausforderung für die moderne Physiologie und Psychologie. Obwohl der Geruchssinn phylogenetisch und embryologisch betrachtet einen absolut elementaren Sinn darstellt, ist doch recht wenig über die Verschlüsselungsvorgänge von Gerüchen, geruchsassoziierten Erinnerungen und Emotionen bekannt. In der Vergangenheit wurden Informationen über das olfaktorische System hauptsächlich aus Tierexperimenten (besonders an Nagetieren und zu einem geringen Teil auch an Affen) oder aber Läsionsstudien gewonnen. Später kamen weitere Techniken hinzu, die auch eine Untersuchung des menschlichen Geruchssinnes ermöglichten. Bis in den letzten Jahren schließlich zunehmend bildgebende Techniken genutzt wurden, um weitere Erkenntnisse über die menschliche Olfaktion zu erlangen.

Mit bildgebenden Verfahren wie PET oder fMRT, haben Forschungsgruppen ein wertvolles Instrument zur Hand bekommen, um die höheren olfaktorischen Verarbeitungsprozesse in olfaktorischen Kortexarealen und auch subkortikalen Strukturen zu untersuchen.

Neben der Untersuchung und Erforschung des menschlichen Geruchssinnes, besitzen diese Verfahren auch das Potential, um im klinischen Bereich eingesetzt zu werden. Murphy et al. (2003) schlagen beispielsweise Riechtests als diagnostische Maßnahme vor um M. Alzheimer festzustellen, so dass eine Verwendung bildgebender Verfahren an dieser Stelle sogar recht naheliegend erscheint. Bei der Untersuchung auf olfaktorische Dysfunktionen oder aber bei der Erstellung klinischer Gutachten hinsichtlich der Wahrnehmungsfähigkeit von Geruchsreizen, könnten diese Methoden, trotz des hohen Kostenaufwandes, in einigen Fällen sicherlich wertvolle Dienste leisten. Obwohl gerade die hohen Kosten einer fMRT – Messung den Nutzen dieser Technik sehr wahrscheinlich vorerst auf den Forschungsbereich beschränken werden. Dennoch kann hier wichtige Vorarbeit geleistet und Grundlagen für zukünftige Vorhaben geschaffen werden.

Mit der Arbeit an dieser fMRT – Studie sollte ein Schritt in diese Richtung getan werden, denn der gelungene Nachweis stabiler Aktivierungsmuster, sowie die Ergebnisse der Auswertung der Reaktionsdaten sprechen für die Funktionstauglichkeit des Olfaktometers und des gesamten Versuchsaufbaus. Somit ist es möglich geworden weitere Untersuchungen, an Patienten mit olfaktorischen Dysfunktionen, nicht nur im Bereich der HNO, sondern anderer Gebiete, wie der Psychiatrie vornehmen zu können.

Da es zahlreiche Indizien für eine Beteiligung des olfaktorischen Systems an neurodegenerativen Krankheitsbildern wie M. Alzheimer (Price, 1973; 1990; Doty 2001), M.

Parkinson (Ward et al., 1983; Quinn et al., 1987) oder aber der Schizophrenie (Hurwitz et al. 1988; Kopala et al. 1990; Seidman et al. 1997; Martzke et al. 1997) gibt und die meisten der in dieser Arbeit beschriebenen Strukturen häufig bei eben diesen Krankheiten Veränderungen zeigen, können auf diese Weise mehr Informationen zur Pathologie solcher Erkrankungen gesammelt werden. Die Grundlagen für die Untersuchung funktioneller Veränderungen im olfaktorischen System sind geschaffen, so dass weitere Studien folgen können, um diese hochinteressante Thematik eingehender zu beleuchten.

## **Literaturverzeichnis**

**Ahlskog JE, Waring SC, Petersen RC, Esteban-Santillan C, Craig UK, O'Brien PC, Plevak MF und Kurland LT (1998)**

Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia  
Neurology 1998, 51 (6): 1672-1677

**Allen G, Buxton RB, Wong EC und Courchesne E (1997)**

Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement  
Science 1997, 275 (5308): 1940-1943

**Allen G und Courchesne E (2003)**

Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism  
Am.J.Psychiatry 2003, 160 (2): 262-273

**Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JD und Sobel N (2003)**

Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction  
Nat.Neurosci. 2003, 6 (2): 196-202

**Andreasen NC, O'Leary DS, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins GL, Ponto LL und Hichwa RD (1999)**

The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval  
Hum.Brain Mapp. 1999, 8 (4): 226-234

**Arnold SE, Smutzer GS, Trojanowski JQ und Moberg PJ (1998)**

Cellular and molecular neuropathology of the olfactory epithelium and central olfactory pathways in Alzheimer's disease and schizophrenia  
Ann.N.Y.Acad.Sci. 1998, 855 762-775

**Audenaert K, Brans B, Van Laere K, Lahorte P, Versijpt J, van Heeringen K und Dierckx R (2000)**

Verbal fluency as a prefrontal activation probe: a validation study using 99mTc-ECD brain SPET  
Eur.J.Nucl.Med. 2000, 27 (12): 1800-1808

**Axel R (1995)**

The molecular logic of smell  
Sci.Am. 1995, 273 (4): 154-159

**Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, Buch K, Willoch F, Mosch D, Schad D, Schwaiger M und Kurz A (1997)**

Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT  
J.Nucl.Med. 1997, 38 (7): 1095-1101

**Barth M, Metzler A, Klarhofer M, Roll S, Moser E und Leibfritz D (1999)**

Functional MRI of the human motor cortex using single-shot, multiple gradient-echo spiral imaging

Magn Reson.Imaging 1999, 17 (9): 1239-1243

**Bechara A (2004)**

The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage

Brain Cogn 2004, 55 (1): 30-40

**Belliveau JW, Cohen MS, Weisskoff RM, Buchbinder BR und Rosen BR (1991)**

Functional studies of the human brain using high-speed magnetic resonance imaging

J.Neuroimaging 1991, 1 (1): 36-41

**Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulesu E, Frackowiak RS und Dolan RJ (1993)**

Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test

Neuropsychologia 1993, 31 (9): 907-922

**Bengtsson S, Berglund H, Gulyas B, Cohen E und Savic I (2001)**

Brain activation during odor perception in males and females

Neuroreport 2001, 12 (9): 2027-2033

**Benninghoff A (1993)**

Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen

Bd. 2: Niere, Reproduktionsorgane, Endokrine Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut  
München; Wien; Baltimore Urban und Schwarzenberg 15. Aufl.1993: 787

**Benninghoff A und Drenckhahn D (2004)**

Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen

Bd. 2: Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrine Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut

München; Wien; Baltimore Urban und Schwarzenberg 16. Aufl. 2004: 747

**Bensafi M, Rouby C, Farget V, Vigouroux M und Holley A (2002)**

Asymmetry of pleasant vs. unpleasant odor processing during affective judgment in humans

Neurosci.Lett. 2002, 328 (3): 309-313

**Berendse HW und Groenewegen HJ (1991)**

Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat

Neuroscience 1991, 42 (1): 73-102

**Beyer M (1901)**

Atemreflexe auf Olfaktoriussreiz

Arch. F. Anatomie und Physiologie

Physiologische Abteilung: 261-275

**Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G und Greenberg RA (1987)**

Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study

Anat.Rec. 1987, 218 (1): 73-87

**Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, Rothman D, McCarthy G, Ellermann JM, Hyder F, Rattner Z und Shulman RG (1992)**

Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1992, 89 (22): 11069-11073

**Bloedel JR (1973)**

Cerebellar afferent systems: a review  
Prog.Neurobiol. 1973, 2 (1): 3-68

**Bogerts B (1984)**

[Neuropathology of schizophrenias]  
Fortschr.Neurol.Psychiatr. 1984, 52 (12): 428-437

**Breer H (1994)**

Odor recognition and second messenger signaling in olfactory receptor neurons  
Semin.Cell Biol. 1994, 5 (1): 25-32

**Brunjes PC und Frazier LL (1986)**

Maturation and plasticity in the olfactory system of vertebrates  
Brain Res. 1986, 396 (1): 1-45

**Buckland ME und Cunningham AM (1999)**

Alterations in expression of the neurotrophic factors glial cell line-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor, in the target-deprived olfactory neuroepithelium  
Neuroscience 1999, 90 (1): 333-347

**Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR und Biederman J (1999)**

Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop  
Biol.Psychiatry 1999, 45 (12): 1542-1552

**Carmichael ST, Clugnet MC und Price JL (1994)**

Central olfactory connections in the macaque monkey  
J.Comp Neurol. 1994, 346 (3): 403-434

**Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D und Cohen JD (1998)**

Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance  
Science 1998, 280 (5364): 747-749

**Cavada C und Schultz W (2000)**

The mysterious orbitofrontal cortex. foreword  
Cereb.Cortex 2000, 10 (3): 205

**Cerf-Ducastel B und Murphy C (2001)**

fMRI activation in response to odorants orally delivered in aqueous solutions  
Chem.Senses 2001, 26 (6): 625-637

**Cerf-Ducastel B und Murphy C (2003)**

FMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects  
Brain Res. 2003, 986 (1-2): 39-53

**Clare S und Jezzard P (2001)**

Rapid T(1) mapping using multislice echo planar imaging  
Magn Reson.Med. 2001, 45 (4): 630-634

**Clower DM, West RA, Lynch JC und Strick PL (2001)**

The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum  
J.Neurosci. 2001, 21 (16): 6283-6291

**Cohen RA, Paul R, Zawacki TM, Moser DJ, Sweet L und Wilkinson H (2001)**

Emotional and personality changes following cingulotomy  
Emotion. 2001, 1 (1): 38-50

**Cometto-Muniz JE und Cain WS (1993)**

Efficacy of volatile organic compounds in evoking nasal pungency and odor  
Arch.Environ.Health 1993, 48 (5): 309-314

**Coull JT (2004)**

fMRI studies of temporal attention: allocating attention within, or towards, time  
Brain Res.Cogn Brain Res. 2004, 21 (2): 216-226

**Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LL und Hichwa RD (2001)**

Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors  
JAMA 2001, 286 (4): 427-435

**Critchley HD, Mathias CJ und Dolan RJ (2002)**

Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy  
Neuron 2002, 33 (4): 653-663

**Dade LA, Zatorre RJ, Evans AC und Jones-Gotman M (2001)**

Working memory in another dimension: functional imaging of human olfactory working memory  
Neuroimage. 2001, 14 (3): 650-660

**Damasio AR (1994)**

Descartes Irrtum, Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn  
München: List. Berlin: Springer. UB: 36 A 265

**de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F und Phillips N (2003)**

Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain  
Eur.J.Neurosci. 2003, 18 (7): 2059-2068

**Deetjen und Speckmann (1992)**

Physiologie, Hrsg. Deetjen und Speckmann  
Urban & Fischer, München 1992, 1. Aufl.: 134



**Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ und Lowry LD (1978)**

Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans

Physiol Behav. 1978, 20 (2): 175-185

**Doty RL, Reyes PF und Gregor T (1987)**

Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease

Brain Res.Bull. 1987, 18 (5): 597-600

**Doty RL, Perl DP, Steele JC, Chen KM, Pierce JD, Jr., Reyes P und Kurland LT (1991)**

Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases

Geriatrics 1991, 46 Suppl 1 47-51

**Doty RL (2001)**

Olfactory deficit in Alzheimer's disease?

Am.J.Psychiatry 2001, 158 (9): 1533-1534

**Eccles J (1989)**

Evolution of the brain: Creation of the self

London: Routledge 1989: 106

**Eslinger PJ, Damasio AR und Van Hoesen GW (1982)**

Olfactory dysfunction in man: anatomical and behavioral aspects

Brain Cogn 1982, 1 (3): 259-285

**Ferdon S und Murphy C (2003)**

The cerebellum and olfaction in the aging brain: a functional magnetic resonance imaging study

Neuroimage. 2003, 20 (1): 12-21

**Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS und Dolan RJ (1995)**

The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery

Neuroimage. 1995, 2 (3): 195-200

**Forss N, Merlet I, Vanni S, Hamalainen M, Mauguiere F und Hari R (1996)**

Activation of human mesial cortex during somatosensory target detection task

Brain Res. 1996, 734 (1-2): 229-235

**Fulbright RK, Skudlarski P, Lacadie CM, Warrenburg S, Bowers AA, Gore JC und Wexler BE (1998)**

Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors

AJNR Am.J.Neuroradiol. 1998, 19 (9): 1721-1726

**Gao JH, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J und Fox PT (1996)**

Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control

Science 1996, 272 (5261): 545-547

**Gaule J (1900)**

Reflexe, die von der Nase ausgelöst werden

Handbuch der Laryngologie und Rhinologie Bd. 3

Hrsg. Heymann, Hölder, Wien, 1900: 203-213

**Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Frost J, Salbe, Pratley RE, Lawson M, Ravussin E, Reiman E und Tataranni PA (1999)**

Region of the human brain affected during a liquid-meal tast perception in the fasting state: a positron emission tomography study  
Am. J. Clin. Nutr. 1999, 70: 806-810

**Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS und Dolan RJ (2002)**

Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study  
J. Neurosci. 2002, 22 (24): 10819-10828

**Grammer K, Fink B und Neave N (2005)**

Human pheromones and sexual attraction  
Eur.J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005, 118 (2): 135-142

**Graziadei PP und Okano M (1979)**

Neuronal degeneration and regeneration in the olfactory epithelium of pigeon following transection of the first cranial nerve  
Acta Anat. (Basel) 1979, 104 (2): 220-236

**Gudziol H und Gramowski KH (1987)**

[Respiration olfactometry--an objectifying method in the quantitative assessment of hyposmia]  
Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg) 1987, 66 (11): 570-572

**Guyton AC (1996)**

Textbook of Medical Physiology  
9th Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996: 752

**Haberly LB und Price JL (1977)**

The axonal projection patterns of the mitral and tufted cells of the olfactory bulb in the rat  
Brain Res. 1977, 129 (1): 152-157

**Hahn I, Scherer PW und Mozell MM (1994)**

A mass transport model of olfaction  
J. Theor. Biol. 1994, 167 (2): 115-128

**Haines DE (1995)**

Neuroanatomy, An Atlas of Structures, Sections, and Systems  
4th Ed., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA. Fig. 2-23 p. 26.

**Happaney K, Zelazo PD und Stuss DT (2004)**

Development of orbitofrontal function: current themes and future directions  
Brain Cogn 2004, 55 (1): 1-10

**Hasegawa M und Kern EB (1977)**

The human nasal cycle  
Mayo Clin. Proc. 1977, 52 (1): 28-34

**Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A und Siever LJ (2004)**

Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum  
Schizophr.Res. 2004, 71 (2-3): 249-262

**Heeger DJ und Ress D (2002)**

What does fMRI tell us about neuronal activity?  
Nat.Rev.Neurosci. 2002, 3 (2): 142-151

**Henkin RI und Levy LM (2001)**

Lateralization of brain activation to imagination and smell of odors using functional magnetic resonance imaging (fMRI): left hemispheric localization of pleasant and right hemispheric localization of unpleasant odors  
J.Comput.Assist.Tomogr. 2001, 25 (4): 493-514

**Henkin RI und Levy LM (2002)**

Functional MRI of congenital hyposmia: brain activation to odors and imagination of odors and tastes  
J.Comput.Assist.Tomogr. 2002, 26 (1): 39-61

**Hermesh H, Zohar J, Weizman A, Voet H und Gross-Isseroff R (1999)**

Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive-compulsive disorder? II. Olfactory quality discrimination in obsessive-compulsive disorder  
Eur.Neuropsychopharmacol. 1999, 9 (5): 415-420

**Hinke RM, Hu X, Stillman AE, Kim SG, Merkle H, Salmi R und Ugurbil K (1993)**

Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech  
Neuroreport 1993, 4 (6): 675-678

**Hirsch J, DeLaPaz RL, Relkin NR, Victor J, Kim K, Li T, Borden P, Rubin N und Shapley R (1995)**

Illusory contours activate specific regions in human visual cortex: evidence from functional magnetic resonance imaging  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1995, 92 (14): 6469-6473

**Horwitz B, Friston KJ und Taylor JG (2000)**

Neural modeling and functional brain imaging: an overview  
Neural Netw. 2000, 13 (8-9): 829-846

**Hsu JJ und Glover GH (2005)**

Mitigation of susceptibility-induced signal loss in neuroimaging using localized shim coils  
Magn Reson.Med. 2005, 53 (2): 243-248

**Huang CM und Liu GL (1991)**

Auditory responses in the posterior vermis of the cat: the buried cerebellar cortex  
Brain Res. 1991, 553 (2): 201-205

**Hummel T, Pietsch H und Kobal G (1991)**

Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials  
Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 1991, 248 (5): 311-312

**Hummel T, Knecht M und Kobal G (1996)**

Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates

Brain Res. 1996, 717 (1-2): 160-164

**Hummel T, Klimek L, Welge-Lussen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B und Kobal G (2000)**

[Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders]

HNO 2000, 48 (6): 481-485

**Hurwitz T, Kopala L, Clark C und Jones B (1988)**

Olfactory deficits in schizophrenia

Biol.Psychiatry 1988, 23 (2): 123-128

**Ioannides AA und Fenwick PB (2004)**

Imaging cerebellum activity in real time with magnetoencephalographic data

Prog.Brain Res. 2004, 148 139-150

**Ito M (1984)**

The modifiable neuronal network of the cerebellum

Jpn.J.Physiol 1984, 34 (5): 781-792

**Jacquot L, Monnin J und Brand G (2004)**

Influence of nasal trigeminal stimuli on olfactory sensitivity

C.R.Biol. 2004, 327 (4): 305-311

**James, W (1884)**

What is an emotion?

Mind 1884, 9: 188-205

**Joachim CL, Morris JH und Selkoe DJ (1989)**

Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease

Am.J.Pathol. 1989, 135 (2): 309-319

**Jones BP, Moskowitz RH und Butters N (1975)**

Olfactory discrimination in alcoholic Korsakoff patients

Neuropsychologia 1975, 13 (2): 173-179

**Jung H (1994)**

Kulturgeschichte des Riechens

HNO - Mitteilungen (1994) 44: 384-387

**Kanwisher N, McDermott J und Chun MM (1997)**

The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception

J.Neurosci. 1997, 17 (11): 4302-4311

**Kelly JP und Dodd J (1991)**

Anatomical Organization of the Nervous System

In Eric R. Kandel, James H. Schwartz and Thomas M. Jessell (Eds.), Principles of Neural Science, 3rd Ed. (Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange), Ch. 19, pp. 273-82

**Kettenmann B, Jousmaki V, Portin K, Salmelin R, Kobal G und Hari R (1996)**

Odorants activate the human superior temporal sulcus  
Neurosci.Lett. 1996, 203 (2): 143-145

**Kettenmann B, Hummel C, Stefan H und Kobal G (1997)**

Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging  
Chem.Senses 1997, 22 (5): 493-502

**Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K und Georgopoulos AP (1993a)**

Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness  
Science 1993, 261 (5121): 615-617

**Kim SG, Ashe J, Georgopoulos AP, Merkle H, Ellermann JM, Menon RS, Ogawa S und Ugurbil K (1993b)**

Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field  
J.Neurophysiol. 1993, 69 (1): 297-302

**Kjaer TW, Nowak M, Kjaer KW, Lou AR und Lou HC (2001)**

Precuneus-prefrontal activity during awareness of visual verbal stimuli  
Conscious.Cogn 2001, 10 (3): 356-365

**Klüver H und Bucy PC (1939)**

Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys,  
Arch Neurol Psychiatry 1939, 42: 979-1000

**Kobal G und Plattig KH (1978)**

[Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from the awake human]  
EEG.EMG.Z.Elektroenzephalogr.Elektromyogr.Verwandte.Geb. 1978, 9 (3): 135-145

**Kobal G und Hummel C (1988)**

Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa  
Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol. 1988, 71 (4): 241-250

**Kobal G, Van Toller S und Hummel T (1989)**

Is there directional smelling?  
Experientia 1989, 45 (2): 130-132

**Kobal G und Hummel T (1991)**

Olfactory evoked potentials in humans  
Smell and Taste in health and disease, edited by TV Getchell et al.  
Raven Press, New York: 255-273

**Kobal G und Hummel T (1994)**

Olfactory (chemosensory) event-related potentials  
Toxicol.Ind.Health 1994, 10 (4-5): 587-596

**Kobal G und Hummel T (1998)**

Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients  
Laryngoscope 1998, 108 (7): 1033-1035

**Kobal G und Kettenmann B (1999)**

Cerebral representation of odor perception  
Adv.Neurol. 1999, 81 221-229

**Kobal G und Kettenmann B (2000)**

Olfactory functional imaging and physiology  
Int.J.Psychophysiol. 2000, 36 (2): 157-163

**Koizuka I, Yano H, Nagahara M, Mochizuki R, Seo R, Shimada K, Kubo T und Nogawa T (1994)**

Functional imaging of the human olfactory cortex by magnetic resonance imaging  
ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec. 1994, 56 (5): 273-275

**Kopala L, Clark C und Hurwitz TA (1989)**

Sex differences in olfactory function in schizophrenia  
Am.J.Psychiatry 1989, 146 (10): 1320-1322

**Kopala L und Clark C (1990)**

Implications of olfactory agnosia for understanding sex differences in schizophrenia  
Schizophr.Bull. 1990, 16 (2): 255-261

**Kopala LC, Good KP und Honer WG (1994)**

Olfactory hallucinations and olfactory identification ability in patients with schizophrenia and other psychiatric disorders  
Schizophr.Res. 1994, 12 (3): 205-211

**Kopala L, Good K, Martzke J und Hurwitz T (1995)**

Olfactory deficits in schizophrenia are not a function of task complexity  
Schizophr.Res. 1995, 17 (2): 195-199

**Korobeynikov G (2002)**

Human information processing in different age  
Bratisl.Lek.Listy 2002, 103 (7-8): 244-249

**Krause BJ, Schmidt D, Mottaghy FM, Taylor J, Halsband U, Herzog H, Tellmann L und Muller-Gartner HW (1999)**

Episodic retrieval activates the precuneus irrespective of the imagery content of word pair associates. A PET study  
Brain 1999, 122 ( Pt 2) 255-263

**Kringelbach ML und Rolls ET (2004)**

The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology  
Prog.Neurobiol. 2004, 72 (5): 341-372

**Kurahashi T und Menini A (1997)**

Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell  
Nature 1997, 385 (6618): 725-729

**Lane RD, Fink GR, Chau PM und Dolan RJ (1997)**

Neural activation during selective attention to subjective emotional responses  
Neuroreport 1997, 8 (18): 3969-3972

**Lenz H, Theelen W und Eichler J (1985)**

[Nasal cycle using rhinomanometric measurements]  
HNO 1985, 33 (2): 58-61

**Lesort M, Tucholski J, Miller ML und Johnson GV (2000)**

Tissue transglutaminase: a possible role in neurodegenerative diseases  
Prog.Neurobiol. 2000, 61 (5): 439-463

**Levanen S, Uutela K, Salenius S und Hari R (2001)**

Cortical representation of sign language: comparison of deaf signers and hearing non-signers  
Cereb.Cortex 2001, 11 (6): 506-512

**Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D und Schellinger D (1997)**

Functional MRI of human olfaction  
J.Comput.Assist.Tomogr. 1997, 21 (6): 849-856

**Levy LM, Henkin RI, Lin CS, Hutter A und Schellinger D (1999)**

Odor memory induces brain activation as measured by functional MRI  
J.Comput.Assist.Tomogr. 1999, 23 (4): 487-498

**Lisberger SG (1988)**

The neural basis for learning of simple motor skills  
Science 1988, 242 (4879): 728-735

**Lisberger SG, Pavelko TA, Bronte-Stewart HM und Stone LS (1994)**

Neural basis for motor learning in the vestibuloocular reflex of primates. II. Changes in the responses of horizontal gaze velocity Purkinje cells in the cerebellar flocculus and ventral paraflocculus  
J.Neurophysiol. 1994, 72 (2): 954-973

**Lorig TS, Elmes DG, Zald DH und Pardo JV (1999)**

A computer-controlled olfactometer for fMRI and electrophysiological studies of olfaction  
Behav.Res.Methods Instrum.Comput. 1999, 31 (2): 370-375

**Marcuse A (2004)**

Welche Bedeutung hat der Gyrus temporalis superior in der Pathologie schizophrener Störungen?  
Eine magnetresonanztomographische in-vivo-Untersuchung schizophrener Patienten  
Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2004: 23-32

**Martzke JS, Kopala LC und Good KP (1997)**

Olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders: review and methodological considerations  
Biol.Psychiatry 1997, 42 (8): 721-732

**Mattingley JB, Husain M, Rorden C, Kennard C und Driver J (1998)**

Motor role of human inferior parietal lobe revealed in unilateral neglect patients  
Nature 1998, 392 (6672): 179-182

**Melzack R (1982)**

Recent concepts of pain  
J.Med. 1982, 13 (3): 147-160

**Menini A, Picco C und Firestein S (1995)**

Quantal-like current fluctuations induced by odorants in olfactory receptor cells  
Nature 1995, 373 (6513): 435-437

**Menon RS, Ogawa S, Kim SG, Ellermann JM, Merkle H, Tank DW und Ugurbil K (1992)**

Functional brain mapping using magnetic resonance imaging. Signal changes accompanying visual stimulation  
Invest Radiol. 1992, 27 Suppl 2 S47-S53

**Merboldt KD, Fransson P, Bruhn H und Frahm J (2001)**

Functional MRI of the human amygdala?  
Neuroimage. 2001, 14 (2): 253-257

**Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN und Doty RL (1998)**

Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases  
Arch.Neurol. 1998, 55 (1): 84-90

**Miltner W, Matjak M, Braun C, Diekmann H und Brody S (1994)**

Emotional qualities of odors and their influence on the startle in humans  
Psychophysiology 1994, 31 107-110

**Moberg PJ, Pearlson GD, Speedie LJ, Lipsey JR, Strauss ME und Folstein SE (1987)**

Olfactory recognition: differential impairments in early and late Huntington's and Alzheimer's diseases  
J.Clin.Exp.Neuropsychol. 1987, 9 (6): 650-664

**Moberg PJ, Doty RL, Turetsky BI, Arnold SE, Mahr RN, Gur RC, Bilker W und Gur RE (1997)**

Olfactory identification deficits in schizophrenia: correlation with duration of illness  
Am.J.Psychiatry 1997, 154 (7): 1016-1018

**Moberg PJ, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI und Doty RL (1999)**

Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review  
Neuropsychopharmacology 1999, 21 (3): 325-340

**Mohammadian P, Schaefer D, Hummel T und Kobal G (1999)**

Experimentally induced nasal irritation  
Rhinology 1999, 37 (4): 175-178

**Monti-Bloch L, Jennings-White C und Berliner DL (1998)**

The human vomeronasal system. A review  
Ann.N.Y.Acad.Sci. 1998, 855 373-389

**Mori K, Nagao H und Yoshihara Y (1999)**

The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information  
Science 1999, 286 (5440): 711-715

**Morris JS (2002)**

How do you feel?  
Trends Cog. Sci., 6: 317-319



**Moulton DG (1978)**

Handbook of behavioural neurobiology, Vol. 1 sensory integration, ed. RB Masterton, Plenum Press, New York - London: 91-118

**Mufson EJ und Mesulam MM (1982)**

Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum  
J.Comp Neurol. 1982, 212 (1): 23-37

**Muller RA, Courchesne E und Allen G (1998)**

The cerebellum: so much more  
Science 1998, 282 (5390): 879-880

**Murphy C, Jernigan TL und Fennema-Notestine C (2003)**

Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: a structural MRI study  
J.Int.Neuropsychol.Soc. 2003, 9 (3): 459-471

**Najbauer J und Leon M (1995)**

Olfactory experience modulated apoptosis in the developing olfactory bulb  
Brain Res. 1995, 674 (2): 245-251

**Nichols T und Hayasaka S (2003)**

Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review  
Stat.Methods Med.Res. 2003, 12 (5): 419-446

**Nolte J (1999)**

The Human Brain  
4<sup>th</sup> Ed., R. Furn, St. Louis 1999: 163

**Nyberg L, McIntosh AR, Cabeza R, Habib R, Houle S und Tulving E (1996)**

General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1996, 93 (20): 11280-11285

**O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B und Ahne G (2000)**

Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex  
Neuroreport 2000, 11 (4): 893-897

**Ogawa S, Lee TM, Kay AR und Tank DW (1990a)**

Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1990, 87 (24): 9868-9872

**Ogawa S und Lee TM (1990b)**

Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation  
Magn Reson.Med. 1990, 16 (1): 9-18

**Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H und Ugurbil K (1992)**

Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1992, 89 (13): 5951-5955

**Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM und Ugurbil K (1993)**

Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model  
Biophys.J. 1993, 64 (3): 803-812

**Ottoson D (1956)**

Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium  
Acta Physiol. Scan. 1956, 35 (122): 1-83

**Paquette V, Levesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P und Beaugregard M (2003)**

"Change the mind and you change the brain": effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia  
Neuroimage. 2003, 18 (2): 401-409

**Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW und Raichle ME (1990)**

The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1990, 87 (1): 256-259

**Perl DP und Good PF (1991)**

Aluminum, Alzheimer's disease, and the olfactory system  
Ann.N.Y.Acad.Sci. 1991, 640 8-13

**Pinching AJ und Powell TP (1971)**

Ultrastructural features of transneuronal cell degeneration in the olfactory system  
J.Cell Sci. 1971, 8 (1): 253-287

**Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR und Kwong KK (2001)**

Activation and habituation in olfaction--an fMRI study  
Neuroimage. 2001, 13 (4): 547-560

**Porrino LJ und Lyons D (2000)**

Orbital and medial prefrontal cortex and psychostimulant abuse: studies in animal models  
Cereb.Cortex 2000, 10 (3): 326-333

**Posner MI und Petersen SE (1990)**

The attention system of the human brain  
Annu.Rev.Neurosci. 1990, 13 25-42

**Potter H und Chorover SL (1976)**

Response plasticity in hamster olfactory bulb: peripheral and central processes  
Brain Res. 1976, 116 (3): 417-429

**Preibisch C, Pilatus U, Bunke J, Hoogenraad F, Zanella F und Lanfermann H (2003)**

Functional MRI using sensitivity-encoded echo planar imaging (SENSE-EPI)  
Neuroimage. 2003, 19 (2 Pt 1): 412-421

**Price JL (1973)**

An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex  
J. Comp. Neurol. 1973, 150: 87-108.

**Price S (1987)**

Effects of odorant mixtures on olfactory receptor cells  
Ann.N.Y.Acad.Sci. 1987, 510: 55-60

**Price JL (1990)**

Olfactory System  
Academic Press, San Diego 1990: 979-998

**Quinn NP, Ressor MN, Marsden CD (1987)**

Olfactory threshold in Parkinson's disease.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987, 50: 88-89

**Qureshy A, Kawashima R, Imran MB, Sugiura M, Goto R, Okada K, Inoue K, Itoh M, Schormann T, Zilles K und Fukuda H (2000)**

Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study  
J.Neurophysiol. 2000, 84 (3): 1656-1666

**Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, Fischman AJ, Manzo PA, Moretti C und Jenike MA (1995)**

A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation  
Arch.Gen.Psychiatry 1995, 52 (1): 20-28

**Robinson S, Windischberger C, Rauscher A und Moser E (2004)**

Optimized 3 T EPI of the amygdalae  
Neuroimage. 2004, 22 (1): 203-210

**Roland PE, Meyer E, Shibasaki T, Yamamoto YL und Thompson CJ (1982)**

Regional cerebral blood flow changes in cortex and basal ganglia during voluntary movements in normal human volunteers  
J.Neurophysiol. 1982, 48 (2): 467-480

**Roland PE, O'Sullivan B und Kawashima R (1998)**

Shape and roughness activate different somatosensory areas in the human brain  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1998, 95 (6): 3295-3300

**Rolls ET (1996)**

The orbitofrontal cortex  
Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci. 1996, 351 (1346): 1433-1443

**Rolls ET (2000)**

The orbitofrontal cortex and reward  
Cereb.Cortex 2000, 10 (3): 284-294

**Rolls ET, Kringelbach ML und de Araujo IE (2003)**

Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain  
Eur.J.Neurosci. 2003, 18 (3): 695-703

**Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM und Brady TJ (1990)**

Perfusion imaging with NMR contrast agents  
Magn Reson.Med. 1990, 14 (2): 249-265

**Rosen JB und Schulkin J (1998)**

From normal fear to pathological anxiety  
Psychol.Rev. 1998, 105 (2): 325-350

**Roseburg B (1977)**

Klinische Olfaktologie und Gustologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,  
zwanglose Schriftreihe Bd. 27, Hrsg. Herrmann, A; Jakobi, H; Barth, Leipzig: 19-78

**Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA und Segebarth C (2003)**

fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment,  
handedness, and gender  
Neuroimage. 2003, 20 (2): 713-728

**Rugg MD, Fletcher PC, Chua PM und Dolan RJ (1999)**

The role of the prefrontal cortex in recognition memory and memory for source: an fMRI  
study  
Neuroimage. 1999, 10 (5): 520-529

**Sadikot AF, Parent A und Francois C (1990)**

The centre median and parafascicular thalamic nuclei project respectively to the sensorimotor  
and associative-limbic striatal territories in the squirrel monkey  
Brain Res. 1990, 510 (1): 161-165

**Savic I, Gulyas B, Larsson M und Roland P (2000)**

Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing  
Neuron 2000, 26 (3): 735-745

**Savic I, Gulyas B und Berglund H (2002)**

Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin  
Hum.Brain Mapp. 2002, 17 (1): 17-27

**Savic I und Berglund H (2004)**

Passive perception of odors and semantic circuits  
Hum.Brain Mapp. 2004, 21 (4): 271-278

**Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Smith EC, Zohrabi N, Katz E, Baker SK und  
Baxter LR, Jr. (2004)**

Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding  
Am.J.Psychiatry 2004, 161 (6): 1038-1048

**Schlosser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G und Stoeter P (2003)**

Altered effective connectivity in drug free schizophrenic patients  
Neuroreport 2003, 14 (17): 2233-2237

**Schneider W, Noll DC und Cohen JD (1993)**

Functional topographic mapping of the cortical ribbon in human vision with conventional MRI scanners

Nature 1993, 365 (6442): 150-153

**Schwenn O, Hundorf I, Moll B, Pitz S und Mann WJ (2002)**

[Do blind persons have a better sense of smell than normal sighted people?]

Klin.Monatsbl.Augenheilkd. 2002, 219 (9): 649-654

**Seidman LJ, Talbot NL, Kalinowski AG, McCarley RW, Faraone SV, Kremen WS, Pepple JR und Tsuang MT (1991)**

Neuropsychological probes of fronto-limbic system dysfunction in schizophrenia. Olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance

Schizophr.Res. 1991, 6 (1): 55-65

**Seidman LJ, Goldstein JM, Goodman JM, Koren D, Turner WM, Faraone SV und Tsuang MT (1997)**

Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability

Biol.Psychiatry 1997, 42 (2): 104-115

**Serby M, Larson P und Kalkstein D (1990)**

Olfactory sense in psychoses

Biol.Psychiatry 1990, 28 (9): 830

**Serby M, Larson P und Kalkstein D (1991)**

The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease

Am.J.Psychiatry 1991, 148 (3): 357-360

**Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M und . (1992)**

Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study

N.Engl.J.Med. 1992, 327 (9): 604-612

**Shiino A, Morita Y, Ito R, Suzuki M, Matsuda M und Handa J (1999)**

[Functional MRI of the human brain responses to olfactory stimulation]

No Shinkei Geka 1999, 27 (12): 1105-1110

**Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK, Bush G, Macklin ML, Lasko NB, Orr SP, McInerney SC und Rauch SL (2001)**

An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder

Biol.Psychiatry 2001, 50 (12): 932-942

**Shiple MT und Ennis M (1996)**

Functional organization of olfactory system

J.Neurobiol. 1996, 30 (1): 123-176

**Small DM, Voss J, Mak YE, Simmons KB, Parrish T und Gitelman D (2004)**

Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain

J.Neurophysiol. 2004, 92 (3): 1892-1903

**Smejkal V, Druga R und Tintera J (2003)**

Olfactory activity in the human brain identified by fMRI  
Bratisl.Lek.Listy 2003, 104 (6): 184-188

**Smith CG (1951)**

Regeneration of sensory olfactory epithelium and nerves in adult frogs  
Anat.Rec. 1951, 109 (4): 661-671

**Smith AB, Taylor E, Brammer M und Rubia K (2004)**

Neural correlates of switching set as measured in fast, event-related functional magnetic resonance imaging  
Hum.Brain Mapp. 2004, 21 (4): 247-256

**Smutzer G, Lee VM, Trojanowski JQ und Arnold SE (1998)**

Human olfactory mucosa in schizophrenia  
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 1998, 107 (4): 349-355

**Smythies J (1997)**

The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention  
Conscious.Cogn 1997, 6 (4): 455-481

**Snider RS und Eldred E (1948)**

Cerebral projections to the tactile, auditory, and visual areas of the cerebellum  
Anat Rec 1948, 100:82.

**Snider WD und Lichtman JW (1996)**

Are neurotrophins synaptotrophins?  
Mol.Cell Neurosci. 1996, 7 (6): 433-442

**Snyder SH, Sklar PB, Hwang PM und Pevsner J (1989)**

Molecular mechanisms of olfaction  
Trends Neurosci. 1989, 12 (1): 35-38

**Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV und Gabrieli JD (1997)**

A method for functional magnetic resonance imaging of olfaction  
J.Neurosci.Methods 1997, 78 (1-2): 115-123

**Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD und Sullivan EV (1998a)**

Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human  
J.Neurosci. 1998, 18 (21): 8990-9001

**Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV und Gabrieli JD (1998b)**

Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex  
Nature 1998, 392 (6673): 282-286

**Sobel N, Khan RM, Saltman A, Sullivan EV und Gabrieli JD (1999)**

The world smells different to each nostril  
Nature 1999, 402 (6757): 35

**Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV und Gabrieli JD (2000)**

Time course of odorant-induced activation in the human primary olfactory cortex  
J.Neurophysiol. 2000, 83 (1): 537-551

**Song AW, Fichtenholtz H und Woldorff M (2002)**

BOLD signal compartmentalization based on the apparent diffusion coefficient  
Magn Reson.Imaging 2002, 20 (7): 521-525

**Stedman TJ und Clair AL (1998)**

Neuropsychological, neurological and symptom correlates of impaired olfactory identification in schizophrenia  
Schizophr.Res. 1998, 32 (1): 23-30

**Stehling MK und Liu L (1999)**

Echo planar imaging's impact on modern diagnostic MR-imaging: general principles and historic facts  
MAGMA. 1999, 9 (3): 125-133

**Stein JF und Glickstein M (1992)**

Role of the cerebellum in visual guidance of movement  
Physiol Rev. 1992, 72 (4): 967-1017

**Suzuki Y, Critchley HD, Suckling J, Fukuda R, Williams SC, Andrew C, Howard R, Ouldred E, Bryant C, Swift CG und Jackson SH (2001)**

Functional magnetic resonance imaging of odor identification: the effect of aging  
J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 2001, 56 (12): M756-M760

**Synnott A (1994)**

Roses, coffee and lovers: the meanings of smell  
Compendium of Olfactory Research 1982-1994: 117-128

**Tabert MH, Borod JC, Tang CY, Lange G, Wei TC, Johnson R, Nusbaum AO und Buchsbaum MS (2001)**

Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: an fMRI study  
Neuropsychologia 2001, 39 (6): 556-573

**Taylor MA (1991)**

The role of the cerebellum in the pathogenesis of schizophrenia. Neuropsychiatry  
Neuropsychol Behav Neurol 1991, 4: 251-280

**Thach WT, Goodkin HP und Keating JG (1992)**

The cerebellum and the adaptive coordination of movement  
Annu.Rev.Neurosci. 1992, 15 403-442

**Torre V, Ashmore JF, Lamb TD und Menini A (1995)**

Transduction and adaptation in sensory receptor cells  
J.Neurosci. 1995, 15 (12): 7757-7768

**Tsukatani T, Miwa T, Furukawa M und Costanzo RM (2003)**

Detection thresholds for phenyl ethyl alcohol using serial dilutions in different solvents  
Chem.Senses 2003, 28 (1): 25-32

**Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE und Gur RE (2000)**

Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia  
Am.J.Psychiatry 2000, 157 (5): 828-830

**Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D und Frank J (1991)**

Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes  
Magn Reson.Med. 1991, 22 (1): 159-166

**Ugurbil K, Toth L und Kim DS (2003)**

How accurate is magnetic resonance imaging of brain function?  
Trends Neurosci. 2003, 26 (2): 108-114

**Van Hoesen GW, Parvizi J und Chu CC (2000)**

Orbitofrontal cortex pathology in Alzheimer's disease  
Cereb.Cortex 2000, 10 (3): 243-251

**Wajnert B (2003)**

Der Einfluss kurzer Schwefelwasserstoff- und 2-Phenylethanolreize auf die Atmung von Normalpersonen  
Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae, 2003: 88-97

**Walker JC, Kendal-Reed M, Hall SB, Morgan WT, Polyakov VV und Lutz RW (2001)**

Human responses to propionic acid. II. Quantification of breathing responses and their relationship to perception  
Chem.Senses 2001, 26 (4): 351-358

**Ward C, Hess W, Calne D (1983)**

Olfactory impairment in Parkinson's disease.  
Neurology 1983, 33: 943-946

**Warren DW, Walker JC, Drake AF und Lutz RW (1994)**

Effects of odorants and irritants on respiratory behavior  
Laryngoscope 1994, 104 (5 Pt 1): 623-626

**Weiger M, Pruessmann KP, Osterbauer R, Bornert P, Boesiger P und Jezzard P (2002)**

Sensitivity-encoded single-shot spiral imaging for reduced susceptibility artifacts in BOLD fMRI  
Magn Reson.Med. 2002, 48 (5): 860-866

**Weismann M, Yousry I, Heuberger E, Nolte A, Ilmberger J, Kobal G, Yousry TA, Kettenmann B und Naidich TP (2001)**

Functional magnetic resonance imaging of human olfaction  
Neuroimaging Clin.N.Am. 2001, 11 (2): 237-50

**Welge-Lussen A, Wille C, Renner B und Kobal G (2003)**

Test-retest reliability of chemosensory evoked potentials  
J.Clin.Neurophysiol. 2003, 20 (2): 135-142

**Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA und Rauch SL (1998)**

The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division  
Biol.Psychiatry 1998, 44 (12): 1219-1228



**Williams RW und Herrup K (1988)**

The control of neuron number  
Annu.Rev.Neurosci. 1988, 11 423-453

**Wilson DA (1998)**

Habituation of odor responses in the rat anterior piriform cortex  
J.Neurophysiol. 1998, 79 (3): 1425-1440

**Wright JW und Harding JW (1982)**

Recovery of olfactory function after bilateral bulbectomy  
Science 1982, 216 (4543): 322-324

**Yousem DM, Williams SC, Howard RO, Andrew C, Simmons A, Allin M, Geckle RJ, Suskind D, Bullmore ET, Brammer MJ und Doty RL (1997)**

Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data  
Radiology 1997, 204 (3): 833-838

**Yousem DM, Maldjian JA, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Kraut MA und Doty RL (1999)**

The effect of age on odor-stimulated functional MR imaging  
AJNR Am.J.Neuroradiol. 1999, 20 (4): 600-608

**Yuen EC, Howe CL, Li Y, Holtzman DM und Mobley WC (1996)**

Nerve growth factor and the neurotrophic factor hypothesis  
Brain Dev. 1996, 18 (5): 362-368

**Zald DH und Pardo JV (1997)**

Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation  
Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1997, 94 (8): 4119-4124

**Zald DH, Lee JT, Fluegel KW und Pardo JV (1998)**

Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans  
Brain 1998, 121 ( Pt 6) 1143-1154

**Zald DH und Pardo JV (2000)**

Functional neuroimaging of the olfactory system in humans  
Int.J.Psychophysiol. 2000, 36 (2): 165-181

**Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC und Meyer E (1992)**

Functional localization and lateralization of human olfactory cortex  
Nature 1992, 360 (6402): 339-340

**Zender L und Kubicka S (2004)**

SiRNA based strategies for inhibition of apoptotic pathways in vivo--analytical and therapeutic implications  
Apoptosis. 2004, 9 (1): 51-54

## **Danksagung**

Für die Vergabe des Themas danke ich:

Professor Dr. Gustav Jirikowski

Für seine Unterstützung und die großzügige Leihgabe des Olfaktometers, ohne welche die fMRT – Messungen wohl nicht möglich gewesen wären, gilt mein aufrichtiger Dank:

Professor Dr. Hilmar Gudziol

Für die wertvolle Messzeit am Magnetresonanztomographen und der Hilfe bei der Aufklärung der Probanden danke ich dem IDIR unter:

Professor Dr. Werner Kaiser

An dieser Stelle möchte ich mich auch recht herzlich bei Christian Labadie bedanken. Nur durch seine unschätzbare Hilfe bei der Versuchsplanung und Durchführung, sowie der Datenauswertung sind die fMRT – Messungen letztendlich doch noch zu einem Erfolg gekommen.

Ähnliches gilt auch für Dr. Dieter Sauner, der mir zu Beginn dieser Arbeit zahlreiche wichtige Hinweise gegeben hat und mir eine große Hilfe bei unseren ersten Versuchen war.

Zu guter letzt möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die stets für mich da war, mir immer den nötigen Rückhalt gab und Unterstützung jeglicher Art zukommen ließ.

Alle Versuche dieser Studie fanden im Rahmen des IZKF Projektes 1.2 statt, wodurch es möglich war die nötigen finanziellen Mittel aufzubringen.

# **Lebenslauf**

## **Persönliche Angaben:**

---

Name:	Manuel Josiger
Geburtsdatum:	23.05.1980
Geburtsort:	Erfurt
Familienstand:	ledig
Beschäftigung:	Student
Adresse:	Rahmmarkt 68a 99195 Dielsdorf
Email:	ManuelJosiger@GMX.de

## **Schulische Ausbildung:**

---

1986 – 1992:	<b>Staatliche Regelschule, Schloßvippach</b>
1992 – 1998:	<b>Albert – Schweitzer – Gymnasium, Sömmerda</b>

## **Wehrdienst:**

---

11/1998 – 09/1999	<b>4./FlaRakGrp 23</b> in Manching/Ingolstadt a. d. Donau
-------------------	--

## **Studium:**

---

10/1999:	Beginn des Medizinstudiums an der <b>Friedrich – Schiller – Universität Jena</b>
09/2001:	Ärztliche Vorprüfung
09/2002:	1. Staatsexamen
09/2004:	2. Staatsexamen

Jena, 25.03.2005

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich – Schiller – Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgenden Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. G. Jirikowski  
Institut für Anatomie II der  
Friedrich – Schiller – Universität Jena

Christian Labadie  
Core Unit  
Friedrich – Schiller – Universität Jena

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar, noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 25.03.2005